FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 108

Essais thérapeutiques par la sulfaméthyldiazine (2632 R. P.)

Son association avec la pénicilline

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 18 Décembre 1945

PAR

Robert LESCAILLE

Né le 1er Août 1916, à FERRYVILLE (Tunisie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse :	MM. MATTÉI, *professeur*
	FIOLLE, —
	POINSO, —
	RECORDIER

LYON
BOSC Frères et L. RIOU
Imprimeurs-Editeurs
C.O.L. 31.2186
42, quai Gailleton, 42

1945

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE N°

Essais thérapeutiques par la sulfaméthyldiazine (2632 R. P.)

Son association avec la pénicilline

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 18 Décembre 1945

PAR

Robert LESCAILLE

Né le 1er Août 1916, à FERRYVILLE (Tunisie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse :
MM. MATTÉI, *professeur*
FIOLLE, —
POINSO, —
RECORDIER

LYON
BOSC Frères et L. RIOU
Imprimeurs-Editeurs
C.O.L. 31.2186
42, quai Gailleton, 42
—
1945

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL. — *Assesseur :* J. ROCHE.

Doyen honoraire : L. IMBERT.

Professeurs honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE, GAUJOUX, COTTE, AUBARET, AUDIBERT.

Chargé de Cours honoraire : M. TIAN.

Secrétaire ; J. COMTE. — *Bibliothécaire :* Mme PERO.

Professeurs :

Anatomie	SALMON.
Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale	CORNIL.
Bactériologie	N...
Chimie analytique et Hydrologie	RIMATTEI.
Chimie médicale	ROCHE.
Clinique chirurgicale	FIOLLE.
Clinique chirurgicale	BOURDE.
Clinique exotique	HECKENROTH.
Clinique des Maladies nerveuses	ROGER.
Clinique médicale	OLMER.
Clinique médicale	MATTEI.
Clinique médicale	MONGES.
Clinique médicale infantile	GIRAUD.
Clinique obstétricale	VAYSSIERE.
Clinique ophtalmologique	JAYLE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND.
Clinique urologique	CHAUVIN.
Histoire naturelle	GABRIEL.
Histologie	ROMIEU.
Hygiène générale et coloniale	VIOLLE.
Médecine légale	MOSINGER.
Parasitologie	JOYEUX.
Pathologie chirurgicale	MOIROUD.
Pharmacodynamie et Matière médicale	F. MERCIER.
Pharmacie	VIGNOLI.
Physiologie	MORIN.
Physique	CHEVALLIER.
Thérapeutique	POINSO.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire :

Stomatologie	BELTRAMI.
Médecine légale	POURSINES.
Physique	DUBOULOZ.
Parasitologie	SAUTET.
Histoire naturelle	BALANSARD.

Chargé de Cours :

Clinique dermatologie	VIGNE.
Hydrologie clinique et thérapeutique	PIERI.

Agrégés en exercice :

MM. BERTHIER.	MM. ARNOUX.	MM. AUDIER.
CARCASSONNE.	CHOSSON.	DELPHAUT.
BRAHIC.	R. IMBERT.	DOR.
FIGARELLA.	PAILLAS.	RECORDIER.

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale	DERRIEN.
Physiologie	DONNET.
Physique	ROUX.
Anatomie	GRISOLI.
Pathologie	J. OLMER.

Enseignements complémentaires :

Embryologie	ROMIEU.
Accouchements	CHOSSON.
Anatomie descriptive	GRISOLI.
Chimie minérale	ARNOUX.
Chimie organique	DUMAZERT.
Clinique de la Tuberculose	BERTHIER.
Clinique des Maladies contagieuses	RECORDIER.
Clinique chirurgicale infantile	IMBERT.
Gynécologie	FIGARELLA.
Cryptogamie	PELISSIER.
Médecine opératoire (travaux pratiques)	LENA.
Microbiologie (pharmacie)	GREBUS.
Neuro-chirurgie	PAILLAS (suppl.)
Obstétrique	CHOSSON.
Pathologie chirurgicale	LAMY.
Propédeutique chirurgicale	LUCCIONI.
Propédeutique médicale	J. OLMER.
Pharmacodynamie (pharmacie)	DELPHAUT.
Psychiâtrie	ALLIEZ.
Toxicologie	GUILLOT.

A MA FEMME

Elle fut la compagne aimée de nos dernières années d'études. Nous exprimons ici le souhait ardent qu'elle reste ce tendre soutien sur la route de la vie en lui rendant chaque jour l'immense amour qu'elle a su nous témoigner.

A MON PERE

Il nous a permis de rentrer dans la grande famille médicale. Puisse sa fierté d'aujourd'hui le dédommager de ses peines. Que sa vie de travail et de droiture nous soit un exemple.

A MA MERE

Puissions-nous conserver longtemps encore la tendre affection qu'elle n'a jamais cessé de prodiguer à son seul fils. Nous ne saurons trop la lui retourner dans notre vie.

A Madame CHARRA

Sa bonté pour nous ne peut s'exprimer en lui priant de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Au Docteur CHARRA

Esprit éclectique et original, il incarne pour nous l'apostolat médical. Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère admiration et de notre profonde gratitude.

Au Docteur Jean CHARRA

Compagnon des jours sombres de la guerre de 1940, il fut d'abord notre ami. Nous exprimons ici le vœu que ce mot gardât toujours pour nous deux son sens magnifique.

Au Capitaine BEAUMONT

Nous avons vécu auprès de lui une épopée de la Résistance dans le maquis de l'Ardèche. Qu'il trouve ici le reflet de notre admiration et de notre profond dévouement.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur MATTEI
Professeur de Clinique Médicale

Il fut un de nos premiers maîtres. Il a guidé nos pas hésitants dans la médecine. Son enseignement si précieux a largement contribué à notre formation médicale. Il a su faire rentrer en nous ce sentiment d'humilité, en nous montrant que le médecin n'est qu'un artisan de la Volonté Divine. Nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus bienveillant. Nous lui sommes particulièrement reconnaissant d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse inaugurale. Nous lui exprimons notre profonde gratitude et nous lui assurons nos sentiments de très respectueux dévouement.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIOLLE
Professeur de Clinique Chirurgicale

Notre fierté est grande de le compter parmi nos juges. Nous lui exprimons notre vive reconnaissance et notre profonde admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POINSO
Professeur de Clinique Thérapeutique

Notre sympathie à son égard est très grande. Nous avons toujours apprécié son enseignement qui a largement contribué à clarifier nos connaissances thérapeutiques.

MONSIEUR LE DOCTEUR RECORDIER

Nos très sincères remerciements.

Au Docteur Bernard MULLER

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

Directeur du Centre de Pénicillinothérapie de Saint-Etienne

Il a bien voulu nous confier ce travail d'expérimentation clinique d'une médication nouvelle. Il nous a largement prodigué les conseils de sa clairvoyante expérience et suivi minutieusement nos travaux. Qu'il trouve ici l'expression de notre infinie reconnaissance et de nos respectueux hommages.

A Monsieur le Docteur PELLERAT

Il nous a fourni aimablement ce médicament nouveau, la « Sumédine », qui nous a permis de mener à bien nos travaux. Nous ne saurions trop le remercier en l'assurant de nos sentiments de profonde reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAÎTREX DANS LES HÔPITAUX

A Marseille :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MATTEI
A MONSIEUR LE PROFESSEUR FIOLLE
A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DOR
A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL
A MONSIEUR LE DOCTEUR PETIT.

A Saint-Etienne :

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD MULLER
A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHELLAND

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND PETIT
A MONSIEUR LE DOCTEUR SARRADON

Nota

La structure chimique et l'action thérapeutique de la sulfaméthyldiazine et de la sulfadiazine étant similaires, nous avons parfois employé au cours de notre thèse le terme de « sulfadiazine » pour celui de « sulfaméthyldiazine », et cité, de la littérature médicale, les résultats thérapeutiques de l'un ou de l'autre dérivé diazinique.

Essais thérapeutiques par la sulfaméthyldiazine (2632 R. P.)
Son association avec la pénicilline

INTRODUCTION

Il est souvent bien difficile de parler d'une médication nouvelle et de porter un jugement absolu sur la valeur d'un remède proposé sans tomber dans un optimisme systématique ou un scepticisme prudent devant les résultats acquis. Un nouveau dérivé sulfamidé : la sulfaméthyldiazine, ou méthyldiazine, ou sulfaméthylpyrimidine, employé depuis peu, se présente à nous comme une médication nouvelle dans la thérapeutique difficile des grandes infections. C'est à l'étude de l'action thérapeutique de ce sulfamide que nous consacrons aujourd'hui notre thèse inaugurale.

Nous devons adresser nos remerciements bien sincères au Docteur Pellerat, du Service des Recherches scientifiques de la Société Spécia-Rhône-Poulenc, qui nous a fourni aimablement ce médicament (2.632 R. P. ou sumédine) encore hors commerce à l'heure actuelle. Il nous a ainsi permis de l'expérimenter sous la haute autorité du Docteur Bernard Muller, Directeur du Centre pénicillinothérapique de Saint-Etienne, dans son service de l'hôpital de Bellevue.

Nous allons rapporter dans le présent travail les résultats que notre modeste expérience personnelle a pu acquérir dans le traitement de certaines grandes infections par la sulfaméthyldiazine employée seule ou en association avec la pénicilline. Après avoir brossé un rapide aperçu sur l'historique de ce corps, sa nature chimique, nous analyserons quel est le comportement de l'organisme à son égard. Nous rapporterons les succès que

nous avons obtenus et les échecs, ce qui nous permettra d'en préciser les indications et la posologie appropriée. Nous exposerons ensuite les accidents pouvant résulter de cette thérapeutique. Dans une vue synthétique, nous exposerons les résultats obtenus par ce nouveau corps de la longue série des sulfamides qui, sans marquer une véritable ère thérapeutique nouvelle, contribuera néanmoins pour une grande part à triompher des puissances pathogènes destructrices de la vie.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'histoire de la sulfamidothérapie est dominée par les recherches de chimie biologique qui permirent l'isolement et l'étude de multiples dérivés sulfamidés successifs dont l'utilisation pratique représente une véritable révolution dans la thérapeutique des grandes infections. Parmi ces dérivés proches parents les uns des autres par leur composition chimique — leur action physiologique sur l'organisme et leur pouvoir anti-bactérien, les dérivée diaziniques sont les plus récemment isolés — leur expérimentation chimique ne remontant qu'à ces toutes dernières années.

C'est en 1940 en effet que Roblin, aux Etats-Unis, en opéra la synthèse en remplaçant un atome d'H du radical sulfamide par un radical « diazine » obtenant ainsi la sulfapyrimidine, ou sulfadiazine. Les recherches chimiques permirent de préparer plusieurs corps voisins : sulfaméthyldiazine — sulfadiméthyldiazine, par adjonction d'un radical variable sur le noyau pyrimidine.

Ce nouveau sulfamide fut étudié et empoyé d'abord par l'école américaine, de multiples travaux lui étant consacrés depuis 1940 aux Etats-Unis. Finland, Strauss et Peterson, Plummer et Ensworth, Trewett, Nelson et Long étudient son absorbtion et son élimination, établissant le contraste existant entre la rapidité relative de la première et la lenteur de la seconde. Ils montrent en particulier que l'élimination d'une dose unique demande trois jours pour s'effectuer.

Feinstone, Williams, Wolff, Hutington et Crossley étudient la tolérance de l'organisme pour ce sulfamide et montrent que la toxicité expérimentale de ce dernier est minime, bien inférieure à celle des dérivés employés antérieurement.

Ultérieurement les recherches se multiplient et divers bactériologistes et cliniciens fixent l'action de ce corps vis-à-vis des différents germes microbiens. Nous citerons les travaux de Long, Bliss et Ott, Billings et Wood, Tresway Dawling Hartmann, Sugar et Feldman, Finland, Feinstone pour ne citer que les principaux.

Actuellement la sulfadiazine est depuis de nombreux mois employée sur une très grande échelle aux Etats-Unis, tant en pratique civile que dans l'armée américaine.

En France, les longues années de guerre ralentirent les travaux et la fabrication même de la sulfaméthylpyrimidine qui actuellement n'est pas encore dans le commerce courant. Après une expérimentation de laboratoire, où l'on étudia ses diverses propriétés, elle fut soumise à l'expérimentation clinique. C'est en 1943 que fut publiée à la Société médicale des Hôpitaux de Paris la première observation clinique française — en notre connaissance — celle de M. Martin R., Sureau B., Bourcart N. et Babouot P., qui rapportèrent une observation de méningite à pneumocoques guérie par l'emploi de sulfaméthyldiazine après échec des traitements sulfamidés classiques. Depuis, les observations présentées se sont multipliées.

En 1944, quelques rares observations sont rapportées à la Société médicale des Hôpitaux de Paris et nous relatons à notre chapitre bibliographie les dates exactes de ces succès.

Les observations en sont plus fréquentes depuis le début de 1945 et ne peuvent que devenir de plus en plus nombreuses grâce à la diffusion plus grande de ce médicament et son emploi pratiquement généralisé à travers la France.

CHAPITRE II

GENERALITES

1. — Constitution chimique et physique.

Ce nouveau corps chimique fait partie de la série des « diazines ». Sous le nom de « diazine » on désigne des composés hétérocycliques à six chaînons dont deux atomes d'azote. Il existe plusieurs corps voisins de la sulfapyrimidine ou sulfadiazine, chef de file ; la sulfaméthyldiazine ou méthyldiazine dérive par adjonction d'un radical « méthyl » sur le noyau pyrimidine. La sulfadiméthyldiazine diffère de la précédente par la substitution d'un radical « di-méthyl ».Celui qui nous intéresse et que nous avons eu l'occasion d'employer est le dérivé monométhylé proposé sous le numéro 2.632 R. P. ou « sumédine » par les laboratoires Rhône-Poulenc.

C'est une poudre blanche, inodore, légèrement amère. Elle est soluble dans l'eau au taux de 0.36 pour 1.000 à 37°. Moins soluble que la thiazomide (0,91 pour 1.000), elle a presque la même solubilité que le dagénan ou sulfamido-pyridine. Soluble au dixième (1/10) dans la soude ainsi que dans l'acide chlorhydrique, elle donne des solutions sodiques à 25 % de pH égal à 10. Elle doit renfermer un taux d'azote de : 21,20 %, son poids moléculaire est de 264, son point de fusion : 235°.

2. — Présentation.

La sulfaméthyldiazine est présentée dans la pratique sous diverses formes.

a) Le plus habituellement on l'emploie par voie buccale. Comprimés dosés à 0 gr. 50 de produit actif. C'est la « sumédine » de Rhône-Poulenc. Plus récemment, les laboratoires ont préparé une sumédine bicarbonatée.

b) Plus rarement on l'utilise sous la forme d'injections intramusculaires ou intra-veineuses. Le produit est présenté alors en ampoules de 5 centimètres cubes contenant une solution sodique à 20 %. Chaque ampoule contient 1 gramme de produit actif : c'est la « solumédine » de Rhône-Poulenc.

3. — Circulation dans l'organisme.

(Particulièrement étudiée dans l'article de M. Durel et M. Allinne)

1° Chez l'animal. — Après ingestion d'une dose unique chez la souris et le chien, le produit apparaît rapidement dans le sang. La concentration maximum est atteinte dès la quatrième heure. Puis le taux baisse lentement — le produit étant encore décelable au bout de la trentième heure. Les concentrations trouvées sont en général supérieures à celles de la sulfapyridine. Le passage dans les urines est lent, car si 60 % de la dose administrée est éliminée le premier jour, on trouve encore assez de sulfamide pour en doser au cinquième jour. Le pourcentage d'élimination dans les urines atteint 70 % de la quantité ingérée. La sulfaméthylpyrimidine franchit rapidement la barrière hémato-encéphalique et atteint dans le liquide céphalo-rachidien au bout de six heures un taux à peine inférieure à celui du sang.

2° Chez l'homme. — Après une administration unique, la sulfamidémie atteinte avec le 2.632 R. P. est légèrement supérieure à celle que l'on obtient avec les autres sulfamides, étant même notablement plus élevée que celle du 2.616 R. P. La courbe de passage dans le sang a un aspect très particulier, car si la sulfamidémie est d'emblée élevée elle se maintient longtemps à son niveau initial, dessinant un plateau lentement descendant ; ainsi, l'ingestion de 2 grammes permet de retrouver à la cinquième heure 4 milligrammes par centimètre cube de

sang, ce qui est encore le chiffre de la douzième heure. La vitesse d'absorption est diversement évaluée, rapide pour Reinhold, Flippin, Schwarz, Damm ; plus lente que celle des autres sulfamides pour la plupart des auteurs qui insistent sur cette lenteur à obtenir une concentration optimum.

Après administration répétée, comme le produit ne s'élimine pas vite du sang, chaque nouvelle ingestion rehausse la sufamidémie et l'on obtient ainsi des taux qui n'ont jamais été atteints par d'autres sulfamides.

C'est ainsi que MM. Varay, Nitti et Cottet ont pu obtenir chez plusieurs malades un taux très élevé de sulfadiazine dans le sang : 15 à 25 mgr. %, couramment jusqu'à 40 et 48 mgr. %. MM. De Genne, Mahoudeau, Chabrin et Bonet, M. R. Martin ont obtenu des taux encore plus élevés atteignant 60 et 64 mgr dans le sang, 64 mgr. dans le liquide céphalo-rachidien.

Toutefois, le rapport entre la sulfamidémie et la dose absorbée est variable. Certains malades ayant un taux plus élevé de sulfadiazine dans le sang que d'autres sujets ayant absorbé des quantités plus importantes de ce médicament (cas de MM. Lœper, Nitti, Cottet et Varay).

En conclusion, la concentration sanguine optimum est pour une dose donnée plus longue à atteindre que tous les autres dérivés sulfamidés, mais elle est aussi plus longue à disparaître. D'autre part, elle atteint un degré qui n'est jamais rencontré avec les sulfamides précédents.

Elimination. — Dans l'organisme, les dérivés diaziniques subissent comme les autres sulfamides une acétylation qui a été bien étudiée par Finland, Stauss et Peleisin, Ladusk et Tredway en Amérique, par MM. Varay, Nitti, Cottet en France. Cette acétylation est plus lente et plus faible que pour le 1.162 F., la sulfapyridine ou le sulfathiazol. Plusieurs malades de ces derniers auteurs ne présentent aucune trace diacétyldiazine dans le sang, bien que pratiquement ce corps ait été retrouvé constamment en proportion élevée dans les urines. Ces dernières représentent la grande voie d'élimination du produit grâce à la grande solubilité dans l'eau des dérivés acétylés, leur élimination urinaire est plus facile, ce qui explique en partie et la fai-

ble toxicité et la bonne tolérance dans l'organisme des dérivés diaziniques, leur forme acétylée, inutile et toxique ne persistant pratiquement pas dans le sang, contrairement à ce qui se passe avec les sulfamides plus anciens.

4. — Tolérance et toxicité.

La tolérance de la méthyldiazine chez l'homme est parfaite en général. Billings et Wood n'ont noté que 5,7 % de réactions toxiques. Ils n'ont observé que quelques cas de fièvre médicamenteuse, un cas de dermatite morbilliforme, un cas de conjonctivite. Les nausées et les vomissements sont possibles, mais rares. La cyanose n'a jamais été rencontrée. Le retentissement hématologique est moins fréquent. Par contre, divers auteurs, parmi lesquels Lœper, Nitti, Cottet et Varay, ont observé des accidents rénaux ; oligurie, hématuries microscopiques, douleurs lombaires; à un degré plus important: hyperazotémie, hématuries macroscopiques, anurie qui dans quelques rares observations s'est terminée par la mort.

Ces accidents, comme la plupart des autres dérivés sulfamidés, semblent liés à une véritable lithiase sulfamidée obstruant les tubes urinifères.

Expérimentalement, la sulfaméthyldiazine se distingue par sa faible toxicité expérimentale qui est sensiblement inférieure à celle des sulfamides classiques, chez la souris la dose léthale après injection sous-cutanée de sel sodique est pour la sulfaméthyldiazine de 200 à 300 mgr. pour une souris de 20 gr., alors que cette même dose est de 50 mgr. pour le 1.162 F., de 200 mgr. pour le 693 et le 2.090.

La sulfamidémie tolérée chez la souris est de 175 à 200 mgr., alors qu'elle n'est que de 80 mgr. % avec le sulfathiazol et de 65 mgr. % pour la sulfapyridine. Ce sont là des faits expérimentaux et il faut certes avoir présent à l'esprit qu'il n'y a pas un parallélisme étroit entre la tolérance animale et la tolérance humaine. Bien que la toxicité de la méthyldiazine soit chez l'animal inférieure à celle de la sulfadiazine, c'est cette dernière qui chez l'homme semble être la mieux tolérée.

5. — Activité anti-bactérienne.

Il convient d'envisager successivement l'activité *in vitro* et l'activité *in vivo*.

a) *In vitro.* — L'activité anti-microbienne est variable suivant les germes en cause. Elle est nette sur le « Proteus Vulgaris », « Bacillus Coli », à des concentrations de 1.500.000e. L'effet bactériostatique est marqué en ce qui concerne le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque.

b) *In vivo.* — L'activité des dérivés diaziniques a été étudiée au cours de diverses affections expérimentales et en particulier chez la souris. L'activité anti-microbienne paraît alors beaucoup plus intense qu'*in vitro*. C'est ainsi que dans l'infection streptococcique de la souris après inoculation par voie intrapéritonéale, l'absorption de 10 mgr. le premier jour et le lendemain de l'injection permet la survie de la très grande majorité des sujets (90 %), alors qu'à la même dose le 1.162 F. ne permet la survie que de 10 % des animaux inoculés. Le résultat obtenu est sensiblement analogue dans l'infection pneumococcique de la souris. L'absorption de 10 mgr. de sulfaméthyldiazine dès les premiers jours de la maladie assure la guérison de 30 % environ des animaux inoculés alors que dans les mêmes conditions le dagénan reste inactif. Parmi les dérivés diaziniques, seuls les dérivés méthylés et diméthylés sont très actifs. Les dérivés propylés et éthylés seraient, d'après MM. Varay, Nitti, Cottet, beaucoup moins actifs.

c) *Mécanisme anti-microbien.* — Par quel mécanisme la méthyldiazine agit-elle sur les éléments microbiens ? A la base du métabolisme microbien se trouve une enzyme élaborée par le microbe à l'état de « proenzyme » inactive à l'état isolé. Elle ne devient efficace que si elle se combine à l'acide paraminobenzoïque ou « acide P. A. B. », qui est nécessaire à la synthèse de la matière vivante.

L'acide P. A. B. joue le rôle d'une véritable vitamine. Si l'on peut remplacer cet élément par un autre dérivé on bloquera

l'action de l'enzyme dans la croissance des germes. Les sulfamides présentent une similitude chimique avec l'acide P. A. B. et si l'on substitue ce dernier par un dérivé sulfamidique, le blocage de l'enzyme sera obtenu. C'est ce pouvoir de substitution à l'acide P. A. B. qui constitue le potentiel bactériostatique des sulfamides.

La nécessité de déplacer rapidement le maximum d'acide P. A. B. entraîne la nécessité de grosses doses d'emblée et l'obligation de continuer le traitement pendant quelques jours, même après la disparition clinique des symptômes pour permettre à l'organisme une destruction complète des germes dont le développement a été bloqué par le sulfamide.

On comprend donc l'intérêt de l'administration de doses fortes et prolongées de sulfaméthyldiazine.

La plus grande tolérance pour l'organisme, beaucoup plus importante que pour les autres sulfamides, permet l'emploi de ces doses énormes et prolongées ; son élimination plus lente explique le taux élevé de la sulfamidémie, d'où l'action antimicrobienne plus intense, d'autant plus qu'à dose égale cette action est bien plus marquée que celle de corps antérieurement employés.

d) *Action pharmacodynamique.* — Nous venons de voir que les dérivés sulfamidés agissent par « bactériostase ». Divers travaux, dont ceux de Levaditi, ont montré que l'agent chimiothérapique intervient dans le métabolisme des bactéries en paralysant le complexe enzymatique nécessaire à la synthèse des éléments indispensables à leur croissance et à leur division. Il n'y a pas arrêt de vitalité, mais seulement « une mise en veilleuse », une diminution de leur potentiel d'accroissement et de force ; ce qui permet aux phagocytes de l'organisme de détruire le microbe et d'enregistrer le stade de guérison.

L'action de la pénicilline est sensiblement différente, elle se comporte vis-à-vis des germes pathogènes en voie de caryocinèse comme un « rayonnement inhibiteur » lysant les microorganismes en voie de division (cf. travaux de Levaditi), mais tous les individus peuvent ne pas être lysés, il y a des « germes persistants » microorganismes qui alors augmentent de volume tout en restant inhibés dans leur potentiel de division. Donc, il se produit une hypertrophie des germes pathogènes.

C'est ainsi que dans le cas du streptocoque se produit un allongement des chaînettes. Toutefois, ces microbes qui persistent dans le milieu vivant, recevant la pénicilline, ne sont pas « pénicillo-résistants ».

La sulfaméthyldiazine agirait-elle sur ces « germes persistants » grâce à un pouvoir bactério-statique nouveau auquel ces germes seraient plus sensibles ? Les microorganismes « géants » seraient alors à leur tour phagocytés et anéantis, la méthyldiazine agissant directement sur le système enzymatique qu'ils utilisent pour effectuer la synthèse des protéides nécessaires à leur développement. Le pouvoir anti-biotique de la pénicilline se trouve alors renforcé. C'est ce que nous avons obtenu cliniquement dans plusieurs observations ou l'emploi conjugué des deux médicaments s'est montré plus actif que chacun d'eux seul utilisé.

Dans nos premières observations où nous avons employé la sulfaméthyldiazine seule, son pouvoir bactériostatique s'est montré suffisamment puissant pour éliminer de la lutte les germes pathogènes.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nos premiers essais thérapeutiques avec la sulfaméthyldiazine fournie sous forme de sumédine ou 2.632 R. P. et de solumédine par les Etablissements Rhône-Poulenc ont été faits au cours de l'année 1945 au Centre de pénicillinothérapie de Saint-Etienne.

Nous avons tour à tour utilisé la méthyldiazine seule, puis associée à la pénicilline. Nous rapporterons donc nos observations selon le mode thérapeutique utilisé.

I. — Les observations où la sumédine fut employée seule. Nous envisagerons successivement les succès thérapeutiques, puis les cas qui donnèrent lieu à un échec.

II. — Les observations où la sumédine fut associée à la pénicilline ; association d'emblée dès le début du traitement ou association secondaire à un traitement à la pénicilline (traitement mixte, ou traitement substitué à la pénicilline). Là encore, nous présenterons les observations suivies d'un bon résultat et celles où la médication fut vouée à l'insuccès.

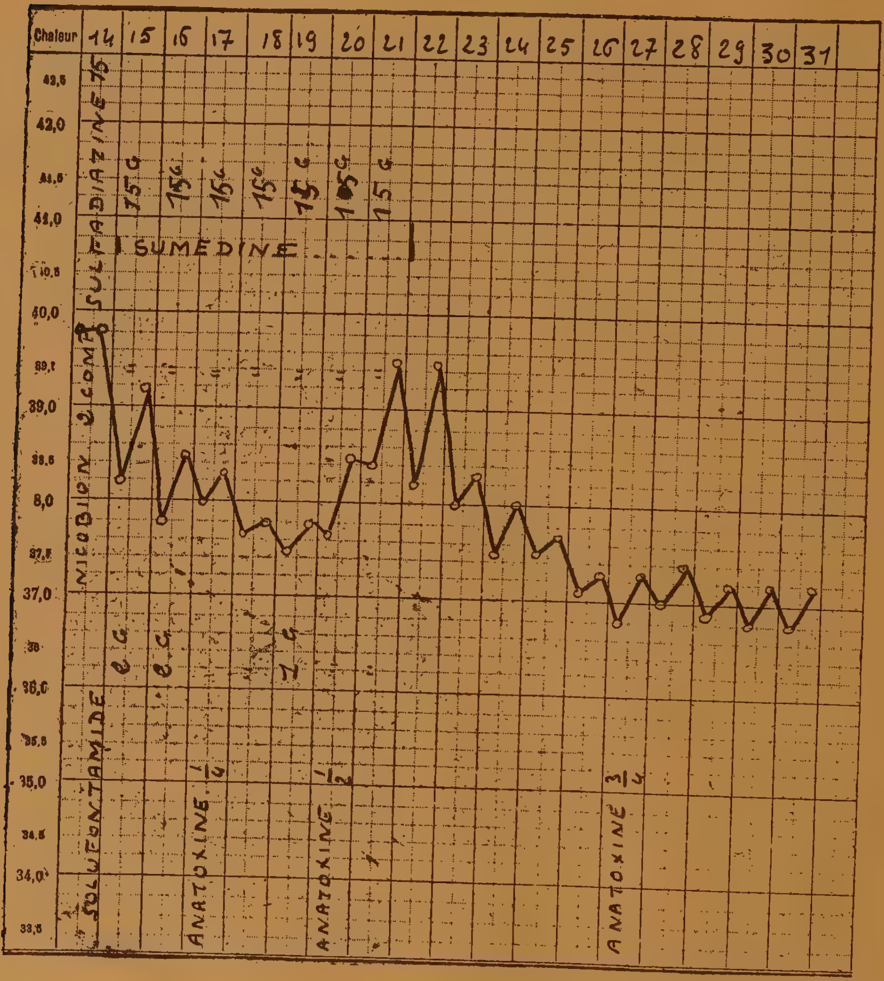
1. — Traitement par la sulfaméthyldiazine seule.

OBSERVATION N° 1

Staphylococcie grave avec éruptions cutanées étendues et hyperthermie, consécutive à un anthrax.

Mme C..., 47 ans, entre dans le service le 14 mars 1945. Rien à signaler dans les antécédents. La malade a présenté il y a un mois environ une poussée de furonculose, puis il y a une dizaine de jours est apparu un gros anthrax de la nuque, incisé le 6 mars.

Le 10 mars, elle fait une poussée fébrile à 38° avec apparition sur la peau de petites plaques rouges qui s'étendent, deviennent surélevées et ortiées ; localisées d'abord aux avant-bras puis aux bras, elles atteignent ensuite la face où elles revêtent l'aspect de plaques érysipélateuses. La température monte entre 39° et 40° à partir du 12 mars et s'y maintient.



OBSERVATION N° 1

A l'entrée : état général conservé. Température à 39°8. On est frappé par l'importance des lésions cutanées : plaque rouge de type érysipélateux de la face, entourée de quelques éléments isolés vésiculo-papuleux. Les avant-bras et les bras sont couverts de plaques et d'éléments isolés d'aspect similaire, mais ayant en plus un aspect

ortié avec de petites vésicules sur ces plaques rouges. Sur les mains, existence de deux bulles remplies de pus crémeux. Au palper, on sent une infiltration diffuse du derme, aspect lisse et velouté des lésions prurigineuses, s'accompagnant d'une sensation de cuisson.

L'examen viscéral est négatif, pas de rote, urines normales, on note cependant un petit souffle systolique de la base. Fibrome utérin dépassant la symphyse pubienne.

Une hémoculture pratiquée le jour même est négative. Le liquide des vésicules purulentes montre de nombreux polynucléaires, mais pas de microbes.

On institue immédiatement une thérapeutique intense : 15 gr. de sulfaméthyldiazine (sumédine) per os et 2 injections quotidiennes intra-musculaires de solufontamide (2 gr. par jour). On donne en même temps chaque jour deux comprimés de vitamine PP (nicobion).

Le 16 mars, la température est en forte baisse et l'éruption en train de pâlir. La cavité de l'anthrax semble en voie de comblement.

Le 21 mars, l'état général s'améliore rapidement. La température est tombée le 19 à 37°5, par des oscillations descendantes régulières. Parallèlement l'éruption s'est effacée peu à peu. Cependant le 21 mars la température est remontée autour de 38°5, l'état général restant bon et on note une petite éruption cutanée à l'avant-bras gauche, qui va s'effacer rapidement.

Le 2.632 R. P. a été bien toléré, les urines restent abondantes et claires ; il convient simplement de signaler l'existence de quelques phénomènes nauséeux. De plus, l'élévation thermique ayant débuté le 20 mars était certainement liée à la thérapeutique, car à la suite de la suppression de cette dernière à partir du 22, la température atteignit progressivement la normale.

Du 14 au 22 mars, la malade a reçu 102 grammes de 2.632 R. P. (sumédine) per os et 11 grammes de solufontamide par voie intramusculaire.

Le 25 mars, l'état général est excellent. Disparition presque totale de l'éruption.

Le 26 mars, la température a atteint la normale définitivement. Il y a persistance du souffle systolique, traduisant une lésion cardiaque antérieure d'origine rhumatismale.

Le 31 mars, la malade quitte le service, guérie. L'éruption a totalement disparu.

OBSERVATION N° 2

Septicémie à streptocoques hémolytiques.

Femme de 29 ans, entrant dans le service le 7 mars 1945 pour état septicémique. Antécédents sans intérêt. L'affection aurait débuté

il y a cinq jours par une céphalée violente, des douleurs abdominales diffuses, des vomissements bilieux, un peu de diarrhée. La température serait montée à 40° dès le premier jour et s'y serait maintenue jusqu'à l'entrée dans le service.

A son entrée, malade au teint pâle, non obnubilée, à température oscillante entre 38° et 39°, pouls à 110. Abdomen très souple sans taches rosées. Foie et rate non perçus. L'auscultation cardiaque révèle un premier bruit un peu soufflant et une ébauche de galop. T. A. 8,5 sur 4,5. Une hémoculture est positive pour le streptocoque hémolytique.

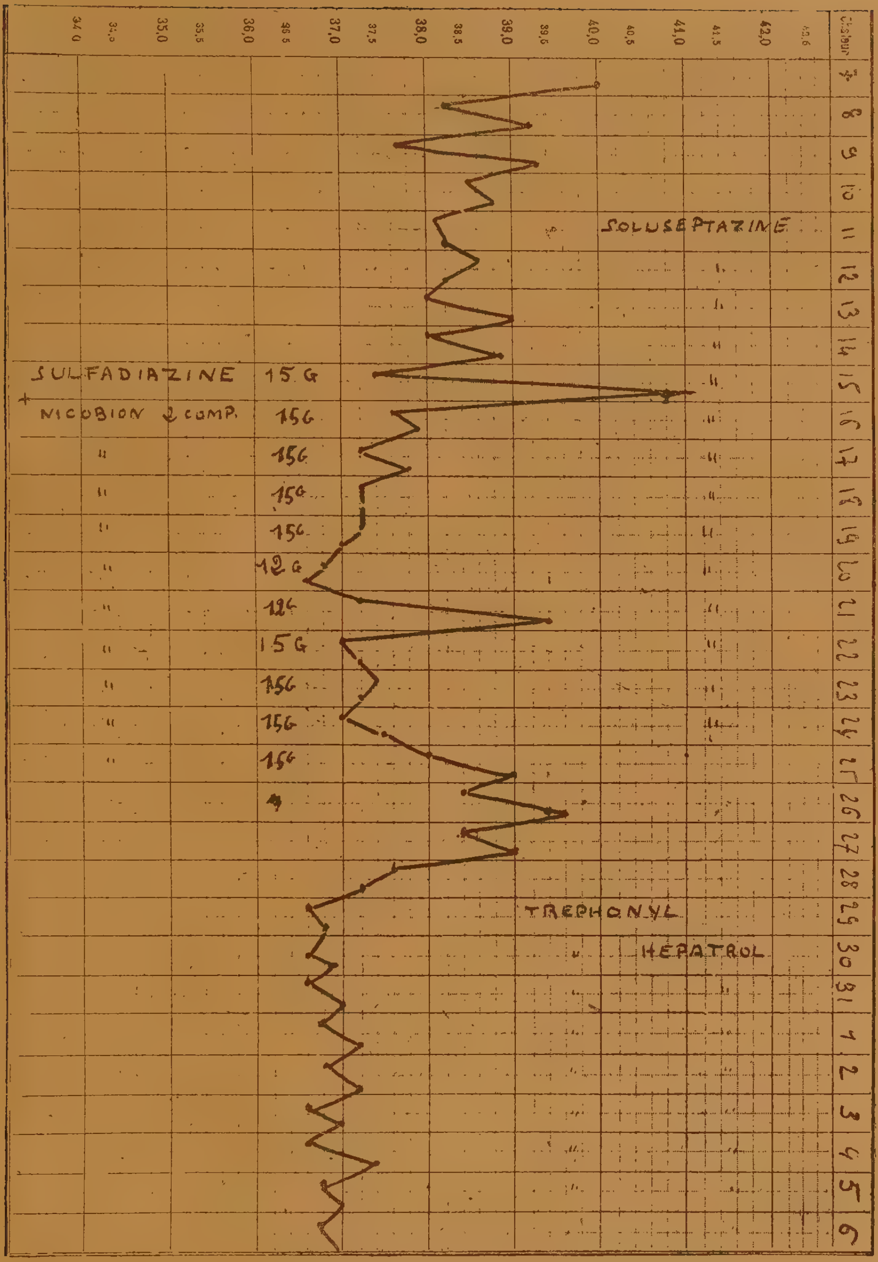
Le 11 mars, état stationnaire. On institue un traitement par la septazine jusqu'au 14 mars inclus : 4 grammes per os et 1 gramme de soluseptazine en injections intra-musculaires.

Le 15 mars, l'état général restant stationnaire (dans l'après-midi de ce jour la malade présente un grand frisson avec clocher thermique à 40°8). On remplace la septazine par la sulfaméthyldiazine, 15 grammes de sumédine per os en vingt-quatre heures auxquels on adjoint 2 comprimés de nicobion. On continue l'injection quotidienne de 1 gramme de soluseptazine.

Le 20 mars, la malade a absorbé 55 gr. de sumédine. Depuis le début du traitement, la température, constamment entre 38° et 37°, va se stabiliser autour de 37°. La malade se sent bien. Elle a présenté pendant 4 jours des épistaxis abondantes et à répétition. Rate non perceptible. Persistance du galop cardiaque. Anémie importante, globules rouges 2.200.000 ey 10.080 globules blancs. Formule leucocytaire normale. La médication est bien tolérée ; pas de vomissements, pas d'éruption cutanée. Diurèse normale, on réduit la dose de 2.632 R. P. à 12 grammes par jour. Une médullo-culture pratiquée montre un streptocoque non hémolytique et non « viridans ». Myélogramme normal.

Le 22 mars, la malade ayant un clocher vespéral à 39°5 est remise à 15 grammes de 2.632 R. P. pro die. A la suite, la température se maintient entre 37° et 37°5 pendant deux jours puis grimpe autour de 39° à partir du 25 mars pendant trois jours. L'état général reste bon, mais la diurèse est tombée de 2 litres à 1 litre 100. Au cœur, existence le 27 d'un souffle systolique de la base. Accentuation de l'anémie : 1.810.000 globules rouges avec cette fois-ci leucopénie : 4.720 globules blancs. Diminution du taux des polynucléaires : 46 % pour 47 % de lymphocytes, 1 % d'éosinophiles et 6 % de monocytes.

Etant donné cette nouvelle poussée thermique, on arrête toute thérapeutique sulfamidée et on institue un traitement hépatothérapique.



Observation N° 2

Septicémie à streptocoques hémolytiques.

Le 28 mars, la température est descendue brusquement à la normale et s'y maintiendra rigoureusement jusqu'au jour du départ de la malade, le 15 avril. L'état général est bon, on ne sent pas de rate. Le souffle systolique de la base persiste, mais le rythme à trois temps a disparu. La malade a reçu du 15 au 25 avril la dose totale de 159 grammes de 2.632 R. P. et 10 grammes de soluseptazine en injections (1 gramme par jour).

Le 5 avril, la malade va bien. Apyrexie totale. Persistance du petit souffle systolique de la base à timbre rapeux sans grande propagation. Apyrexie définitive. La dernière onde thermique est nettement en faveur de l'origine sulfamidée.

Le 19 avril, la malade quitte le service. Bon état général. Apyrexie depuis le 29 mars. Devant la persistance du souffle systolique de la base on émet l'hypothèse, sans oser l'admettre, d'un souffle séquelle d'une endocardite infectieuse « stérilisée » par la thérapeutique. Il persiste une anémie marquée : 2.100.000 hématies. La malade vient se montrer fin mai 1945. Elle va très bien. Grosse amélioration de l'anémie. Le souffle systolique a disparu, ce qui doit faire admettre l'origine anémique du souffle constaté à la période aiguë. Revue fin octobre 1945 : va très bien.

OBSERVATION N° 3

Septicémie à streptocoques hémolytiques.

Jeune fille de 14 ans, sans aucun antécédent notable. A la fin du mois de mai 1945, la malade ressent quelques douleurs de la hanche gauche, au niveau du grand trochanter, elle les attribue à un choc qu'elle aurait reçu à ce niveau.

Le 3 juin au soir : lassitude, le lendemain la température monte brusquement à 40°1, puis oscillera pendant huit jours entre 39° et 40°. Une radiographie de la région iliaque gauche pratiquée le 5 juin, en raison des phénomènes douloureux, montre l'absence de lésions osseuses très importantes, mais un grand trochanter donnant l'impression d'être « abrasé ».

Le 7 juin, une hémoculture montre la présence de streptocoques hémolytiques. A l'examen, état général atteint. Rien au point de vue cardio-pulmonaire. Pas d'hépatomégalie, mais une splénomégalie très nette. Point trachantérien gauche douloureux. Un traitement par la thiazomide est institué : 6 grammes par jour et 3 grammes de soludagénan I. M. par jour pendant douze jours.

Au bout de quelques jours de ce traitement, abaissement de la température autour de 38° et diminution du point douloureux trochantérien.

La splénomégalie persiste et bientôt la température s'élève à nouveau avec oscillations importantes : 37°5 le matin, 38°5 le soir.

Le 23 juin on commence un traitement par la sulfaméthyldiazine : 12 grammes par jour per os durant neuf jours. La malade reçoit au total 108 grammes de sumédine.

Le 27 juin, amélioration de l'état général. Température 37°5. oscillant ensuite entre 37°1 et 37°8 jusqu'au 30 juin. Rate toujours perceptible. Le point trochantérien est moins douloureux. Urines normales. Une nouvelle radiographie osseuse montre une lésion nette au grand trochanter gauche avec ostéoporose et séquestre dans une petite géode.

Le 30 juin, un examen hématologique révèle de l'anémie. Globules rouges : 2.200.000, avec une leucopénie très nette : 3.095 globules blancs. La formule leucocytaire montre une grosse diminution des polynucléaires ; 34 % de neutrophiles et 4 % d'éosinophiles avec 13 % de monocytes et 49 % de lymphocytes.

Le 1er juillet, la température monte brusquement à 39°5.

Etant donné la leucopénie, l'absence d'autres signes infectieux et le bon état général, on décide d'arrêter la sulfaméthyldiazine. Une hémoculture est négative. La température reste élevée durant quarante-huit heures. 39°6 le soir. Puis tombe brusquement à 37°5 le matin du 4 juillet à 37° le soir du même jour. Elle se maintiendra définitivement à la normale.

L'élévation thermique est certainement liée à la thérapeutique, car elle cesse rapidement après l'arrêt de la médication. A part ces clochers thermiques, le médicament a été bien toléré, pas de nausées, pas de vomissements, pas de diminution de la diurèse. Par contre, la leucopénie et la diminution du taux des polynucléaires doivent être rattachés à la sulfaméthyldiazine.

Le 7 juillet, la splénomégalie a disparu. La température est normale depuis trois jours. La malade quitte le service. La septicémie est définitivement guérie.

OBSERVATION N° 4

Abcès pulmonaire droit non putride.

Malade de 47 ans entrant dans le service le 23 mai 1945 pour une suppuration pulmonaire datant de 1 mois et demi. Antécédents sans intérêt. Le début a été assez rapide et c'est en quelques jours que la maladie a été constituée par la toux, l'expectoration mucopurulente et une température élevée. Etat général excellent. Depuis, le malade a présenté constamment une température oscillant entre 38° et 39°, sans présenter de phase apyrétique. Il tousse et crache

beaucoup. Il présente un amaigrissement important, non contrôlé par la balance. Il a eu épisodiquement un point de côté à la base droite ayant duré quelques jours avec une grande intensité.

A l'examen, état général conservé. Température oscillant entre 38°5 et 39°5. Très grosse expectoration muco-purulente non fétide. L'examen pulmonaire montre une submatité au niveau de la partie moyenne du poumon droit. Les signes fournis par l'auscultation sont plus nets : signes de bronchite diffuse dans toute la partie inférieure du poumon droit, mais surtout important foyer de râles fins au niveau de la partie moyenne du poumon, dans la région axillaire. Examen négatif au sommet. A gauche, quelques râles fins à la base. La radio pulmonaire montre une grosse condensation parenchymateuse de toute la partie moyenne du poumon droit, superficielle dans la région axillaire. Cette ombre s'étend moins homogène vers la région hilaire. Pas d'image précise de caverne. Poumon gauche absolument normal. Un examen de crachats pratiqué le 5 mai avait montré l'absence de B. K, mais la présence de streptocoques en chaînettes.

L'examen est négatif par ailleurs : pas de rate, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Léger hippocratisme des doigts.

Le 25 mai on commence l'administration du 2.632 R. P. à la dose de 15 grammes per os par jour.

Le 28 mai, la température tombe au-dessous de 38°, mais l'expectoration est sans changement. Elle contient alors des germes variés sans forme prédominante. Pas de B. K. Les urines n'ont subi aucune modification. Pas de vomissements, ni de nausées. L'appétit a diminué. Poids : 56 kgs 500.

Le 4 juin, le malade a reçu 180 grammes de 2.632 R. P. L'état général s'est amélioré, mais la température est en voie de réascension à ce jour. On a prescrit du lugol pendant trois jours comme mordançage de la méthyldiazine. L'administration de lugol a été suspendue du fait de l'apparition d'un peu de sang dans l'expectoration qui a diminué. Augmentation de poids : 57 kgs 600.

Le 5 juin, la température monte à 40°. Le clocher semble être lié à l'administration du 2.632 R. P., comme nous l'avons fait remarquer dans nos précédentes observations.

Un cliché radiographique de contrôle montre une légère atténuation de l'ombre parahilaire, mais l'ombre axillaire est aussi dense et n'a subi aucune modification.

Le 8 juin, après trois jours d'arrêt du traitement par la méthyldiazine, la température est redescendue à 37°, le malade a bon appétit. L'expectoration diminue, mais contient encore un peu de sang.

Le 12 juin, le malade est à peu près apyrétique depuis six jours. Il a pris 2 kgs. Un nouveau cliché montre que l'ombre pulmonaire diminue d'étendue et d'intensité.

Le 20 juin, le malade pèse maintenant 61 kgs 400, il présente encore quelques petits clochers thermiques à 38°. On lui administre du benzoate de soude depuis le 15. Il présente une expectoration un peu plus accentuée. Un nouveau cliché montre que l'aspect radiologique est sans changement sur le film précédent.

Le malade quitte le service le 21 juillet, en voie de guérison complète.

Le 22 août, il vient en consultation. Il présente un excellent état général, il a engraissé et ne présente aucun signe fonctionnel. Quelques râles fins à la partie moyenne du dos. Le cliché de contrôle nous montre une disparition complète de l'ombre parenchymateuse avec toutefois persistance d'une petite zone scléreuse.

En résumé, succès thérapeutique incontestable.

Au cours d'une suppuration pulmonaire évoluant depuis 1 mois et demi, les signes généraux ont cédé les premiers, puis les signes fonctionnels (expectoration), puis les signes physiques. Les modifications radiologiques ont été, comme prévu, les dernières à disparaître. La sumédine a été remarquablement supportée, à l'exception de l'élévation thermique secondaire.

OBSERVATION N° 5

Infection post partum.

Primigeste de 25 ans, sans antécédents marquants. Accouchement le 10 actobre par application de forceps sur un sommet pour arrêt de progression. Enfant de 2 kgs 400. Délivrance normale. Placenta normal. Enfant débile nourri artificiellement, décédé quinze jours après.

Le 14 octobre, la parturiente présente un clocher de température à 39°, puis la température, par des oscillations irrégulières, redescent à la normale le 19. L'examen général n'a rien révélé d'anormal, mais le 22 nouveau clocher de température, à 40°. Rien à l'examen. Une analyse d'urines révèle de rares polynucléaires, mais des staphylocoques en abondance. Pas de colibacille.

On décide d'instituer un traitement à la sulfaméthyldiazine à la dose de 15 grammes par jour. Quarante-huit heures après le début du traitement la température redevient normale.

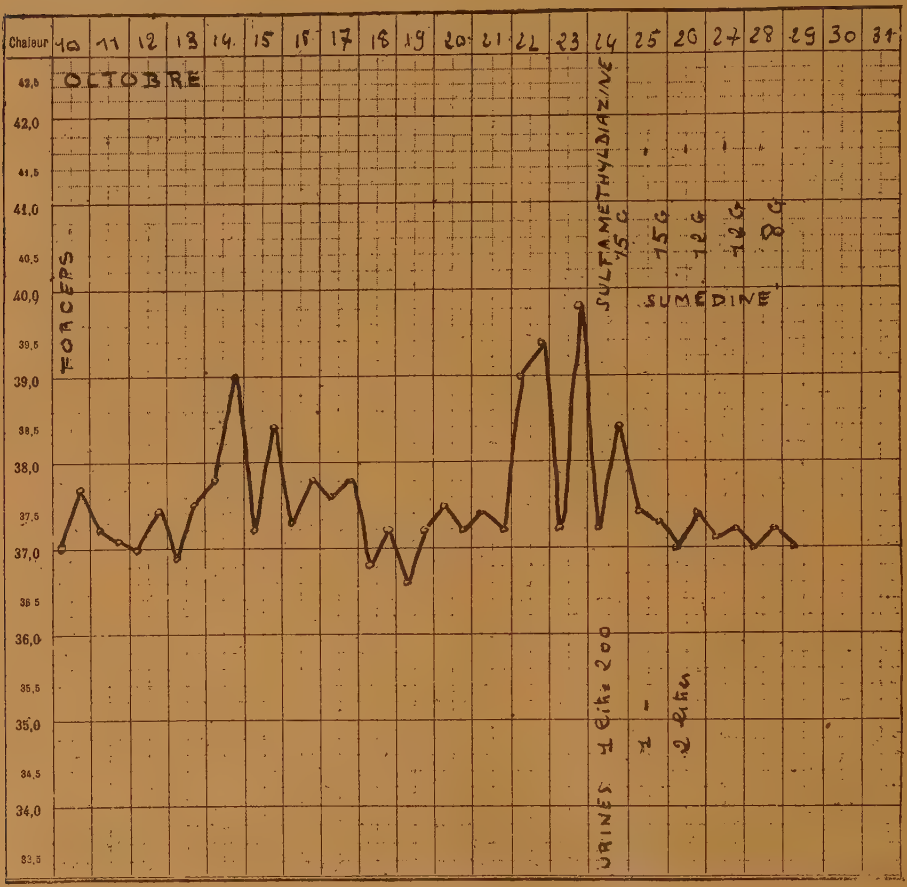
On continue néanmoins la médication en diminuant les doses : 15 grammes par jour pendant deux jours, puis 8 grammes. La température reste normale. Disparition des signes infectieux.

La diurèse ne subit que de légères modifications.

Un examen d'urines pratiqué le 29 est négatif.

Le médicament a été relativement bien supporté, bien qu'il ait

donné à la malade des nausées importantes, une céphalée accentuée avec vertiges.



OBSERVATION N° 5

Un examen sanguin le 28 nous montre :

G. R.	3.546.000
G. B.	5.800
Hémoglobine	80 %
Polyneutrophiles	51 %
Eosinophiles	2 %
Basophiles	1 %
Lymphocytes et mononucléaires	46 %

OBSERVATION N° 9

Episode infectieux au cours d'un hémathorax gauche traumatique ayant résisté au salicylate et à la thiazomide.

Homme de 43 ans. Les antécédents ne révèlent rien de particulier, à l'exception d'une scarlatine et d'une paratyphoïde légère. L'affection actuelle remonte au 4 mai 1945 : accident d'auto suivi d'hémothorax gauche traumatique. Sept fractures de côtes. Petite hémoptysie consécutive. Apparition d'un épanchement pleural gauche. Depuis, la température est restée constamment élevée ; d'abord entre 38° et 39° pendant quinze jours, puis le malade a été à peu près apyrétique pendant cinq à six jours. Ensuite apparition de grandes oscillations thermiques : 37° le matin, 40° le soir. La thiazomide (12 cgr. par jour), la quinine, le salicylate de soude ont été inefficaces. Une première ponction pleurale pratiquée le 2 juin montre un liquide un peu louche et hémorragique avec prédominance des monocytes, de nombreux éosinophiles, l'absence de microbes visibles. Une hémoculture est négative. Un examen sanguin montrant 3.600.000 globules rouges, 26.400 globules blancs avec 80 % de polynucléaires plaide en faveur d'une suppuration.

Le 21 juin, malade à l'état général assez bon ; l'examen montre avant tout un épanchement pleural de la base gauche. Rien au cœur (une radiographie reçue secondairement confirma le diagnostic clinique). Le foie et la rate ne sont pas perçus. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine. On commence le 22 juin un traitement à la sumédine à la dose de 15 grammes par jour par voie buccale, mais au bout de quarante-huit heures la médication déclenche des vomissements importants. On continue cependant le traitement par voie buccale en diminuant les doses : 6 grammes (le malade s'astreignant à une immobilité absolue et suçant de la glace pour faciliter l'absorption). On complète la dose par la sumédine I. M. (solumédine) : 3 piqûres de 3 grammes chacune.

La température, au troisième jour du traitement, est descendue à 37° Le malade se sent mieux. On continue cependant la sulfaméthylpyrimidine, en diminuant les doses pendant quatre jours : 10 gr., 6 gr., 3 gr., 3 gr. Le malade demeure encore alité pendant huit jours, mais apyrétique. Il commence ensuite à se lever, cela quinze jours après le début du traitement.

Il faut signaler l'apparition d'un urticaire médicamenteux, qui céda assez vite. La diurèse ne subit que peu de modifications. Le malade reçut au total 67 grammes de 2.632 R. P. Au début d'août, la guérison clinique est acquise.

OBSERVATION N° 7

Abcès sous-phrénique gauche, consécutif à une gastrectomie.

Homme de 39 ans, sans autres antécédents qu'une appendicectomie en 1939 et un ulcus duodénal manifesté il y a deux ans pour la première fois. Gastrectomie le 14 février 1945. La plaie opératoire ne se ferme pas complètement. Le 15 avril, nouvelle intervention évacuant une collection abcédée, et suivie de la mise en place d'un drain évacuant une quantité notable de pus durant vingt-cinq jours. Fermeture de la plaie au début de mai. Depuis, apparition d'une température irrégulière avec clochers vespéraux atteignant 38°5 en moyenne, parfois 40°.

Le 25 mai, malade pâle, état général médiocre. Légère submatité de la base pulmonaire gauche, avec obscurité respiratoire, souffle discret et râles fins. Cœur normal. Au niveau de la partie haute et gauche du creux épigastrique à la jonction de l'hypocondre gauche, il existe une tuméfaction profonde mal limitée. Point douloureux net à la palpation de la partie haute du creux épigastrique, pas de douleur à la pression sur la fosse lombaire gauche.

Un examen sanguin, début avril, a montré : absence d'anémie, leucocytes : 31.000. Fin mai, un nouvel examen montre : globules rouges, 2.900.000 ; globules blancs, 20.100. Formule leucocytaire normale.

Devant une menace d'infection grave, une température élevée persistante, on institue un traitement à la sumédine : 70 gr. par voie buccale en six jours (médicament bien supporté). La collection sous-phrénique gauche se fistulise à l'extérieur, on écarte l'orifice au moyen d'une pince de Kocher. Sous cette influence et avec l'activité adjuvente de la sumédine qui semble avoir enrayé les décharges microbiennes à distance, les phénomènes se sont amendés rapidement. Au début d'août le malade est entièrement guéri.

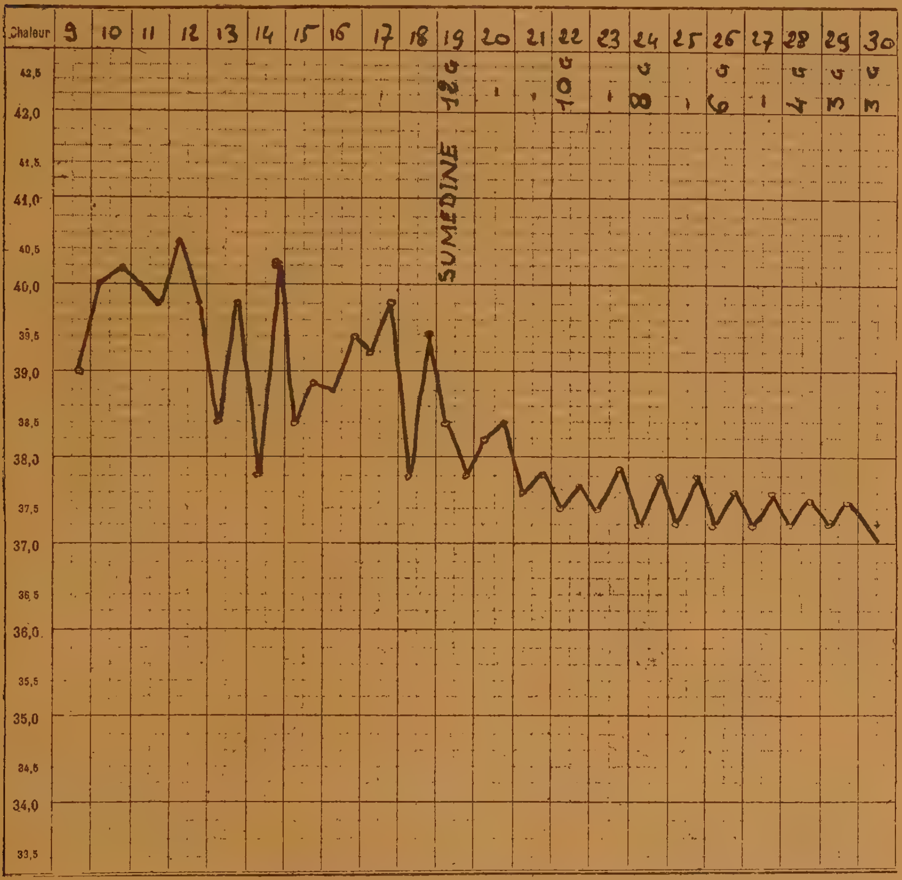
OBSERVATION N° 8

Infection grave avec signes de localisation au niveau de l'hypocondre droit. Foyer possible de suppuration à ce niveau.

Femme de 58 ans. Les antécédents révèlent une appendicectomie en 1927 et l'existence de crises douloureuses peu nettes au niveau de l'épigastre et de l'hypocondre droit, depuis de nombreuses années, probablement d'origine hépatique. Durant le mois de septem-

bre 1945, douleurs diffuses de la région hépato-rénale droite avec lassitude générale.

Le 6 octobre, la malade ressent une très vive douleur abdominale à la jonction de l'hypocondre et de la fosse iliaque droite, accompagnée de frissons. Température à 38° dans la soirée du 7. Le 9 octobre, 39° et 39°5 le soir. La fièvre se maintient à 40° jusqu'au 12.



OBSERVATION N° 8

Ensuite elle oscille entre 38° et 40° jusqu'au 15 octobre. Par ailleurs, douleurs mal localisées, lombo-abdominales droites, quelques nausées, un peu de diarrhée, pas de tuphos. La malade présente en outre quatre ou cinq frissons durant cette évolution. A l'examen : bon état général, râles fins à la base pulmonaire droite. Examen cardiaque négatif. Trace d'albumine dans les urines. Point douloureux très net sans contracture à la palpation de l'hypocon-

dre droit. Aucun point douloureux lombo-costal droit. Foie et rate non perçus. Vésicule non perceptible. Pas de sub-ictère. Divers examens de laboratoire sont pratiqués : hémoculture et séro-diagnostic négatifs. Examen de selles négatif. Examen hématologique : globules rouges, 3.950.000 ; globules blancs, 30.200. Polyneutrophiles 87 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 6 %, monocytes 6 %.

On commence le 19 octobre un traitement à la sumédine, 12 gr. par jour en partie per os (sumédine bicarbonatée), en partie intramusculaire (solumédine). Ce traitement est continué plusieurs jours. Les 2 0et 21 : 12 gr. Les 22 et 23 : 10 gr. Les 24 et 14 : 8 gr. Puis les 26 et 27 : 6 gr. Puis 4 gr. pendant quatre jours.

Dès le 19 octobre la température est à 37°8, puis elle remonte à 38°5. Ultérieurement, elle va osciller entre 37°2 et 37°8 jusqu'au 30 octobre. Grosse amélioration de l'état général. Disparition des douleurs. Pendant quelques jours, diarrhée bilieuse abondante qui cèdera bientôt. Un nouvel examen sanguin montre une persistance de la leucocytose avec 30.000 globules blancs, 79 % de polynucléaires neutrophiles et 4.000.000 de globules rouges.

Aucun germe dans les urines.

Le traitement a été très bien supporté. Pas de nausées ni de vomissements, pas de diminution de la diurèse. La malade est en voie de guérison complète. Le 7 novembre : la guérison semble définitive.

2. — Les échecs.

OBSERVATION N° 9

Les typhoïdes.

Femme de 34 ans, employée à l'hôpital, contaminée en soignant les typhiques, entre le 31 janvier dans le service pour une typhoïde grave ayant débuté huit jours plus tôt. Température en plateau à 40°. Langue saburrale. Taches rosées, très grosse rate. Hémoculture positive pour le bacille d'Eberth. Tuphos. La malade est mise au traitement habituel. Chute thermique progressive le 9 février, puis réascension à 40° avec persistance du plateau thermique. On essaye à partir du 19 février la sumédine (12 gr. par jour per os). Du 19 au 25 février on continue à donner cette dose qui est *bien tolérée*. Pas de vomissement, diurèse satisfaisante. Peut-être légère baisse thermique sous l'influence de la thérapeutique (aux environs de 39°). Mais les signes généraux ne sont pas du tout modifiés : torpeur, diarrhée profuse persistent sans changement. Le 25 février, la température étant remontée à 40°, on abandonne la thérapeutique.

OBSERVATION N° 10

Typhoïde grave ayant débuté quinze jours auparavant avec plateau thermique à 40° depuis. Femme de 56 ans, pouls à 100. Grosse rate et météorisme. Langue saburrale. Hémoculture et séro-diagnostic positifs. Ebauche de galop cardiaque. On donne à la malade 15 gr. de sumédine par jour par la bouche. Au bout de quarante-huit heures, on arrête le traitement car la médication n'est *pas tolérée :* nausées et vomissements répétés. Aucune modification sur la courbe thermique ou les signes généraux.

OBSERVATION N° 11

Typhoïde ayant débuté il y a dix jours. Température en plateau à 40°. Femme de 34 ans. Hémoculture positive pour le bacille d'Eberth. On institue le 11 avril un traitement par le 2.632 R. P. (6 gr. de solumédine en injection I. M. et 4 gr. per os par jour). Ce traitement est poursuivi pendant trois jours. Durant ce laps de temps : baisse de la courbe thermique autour de 38°5. En même temps, diminution de l'état de tuphos, légère atténuation de la diarrhée, amélioration de l'état général. Mais apparition d'une *oligurie importante* qui oblige à supprimer le 2.632 R. P. Les jours suivants, réascension thermique pendant quarante-huit heures, puis nouvelle chute vers l'apyrexie définitive.

OBSERVATION N° 12

Suppuration pulmonaire diffuse non tuberculeuse avec cachexie progressive.

Malade de 48 ans présentant depuis un mois un épisode fébrile avec toux, expectoration abondante, asthénie marquée et amaigrissement considérable. Signes de pneumonie. Examens successifs de crachats : pas de B. K., quelques rares pneumocoques. Appareil cardio-vasculaire normal. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. La radiographie montre une opacité de la base gauche. Exagération de la trame pulmonaire.

14 décembre 1944 : un traitement à la thiazomide semble faire régresser les phénomènes pulmonaires.

26 decembre 1944 : nouvelle réascension thermique. La flexion

du rachis est difficile et douloureuse. Une radiographie montre une disparition de l'interligne vertébral L 5-S 1. Décalcification de l'ensemble du squelette. Atténuation des lésions de la base gauche.

8 janvier 1945 : la thiazomide est restée sans effet. La température présente des oscillations irrégulières. L'expectoration est abondante. A l'examen : signes de bronchite diffuse. Un traitement salicylé reste sans effet. Le malade se plaint toujours de vives douleurs de la colonne lombaire.

3 février 1945 : production d'une hémoptysie. Un cliché montre une atténuation des ombres pulmonaires. Absence de B. K. dans les crachats.

12 février 1945 : un nouveau cliché montre l'existence d'une ombre à base hilaire à la partie moyenne du poumon gauche. Devant ce tableau clinique on pense à une suppuration pulmonaire. Thiazomide, calcium, benzoate de soude, alcool I. V. sont employés sans résultats. Un lipiodol pulmonaire montre une base bien injectée, ainsi que le lobe supérieur, mais le lipiodol n'a pas pénétré à la partie moyenne.

21 février 1945 : on décide de prescrire la sumédine à la dose de 12 gr. par jour pendant six jours.

27 février : la température est tombée à la normale et s'y maintient, mais l'expectoration est toujours très abondante. Le malade a reçu 72 gr. de 2.632 R. P.

1er mars 1945 : la température monte à nouveau. Etat général stationnaire. L'ombre pulmonaire radiologique s'est étendue. Nouvel essai de sumédine à raison de 15 gr. par jour. Dose reçue 75 gr. La température reprend ses grandes oscillations au delà de 39°.

21 mars 1945 : un examen bronchoscopique ne montre pas d'anomalies importantes. Etat général stationnaire.

27 mars 1945 : nouvel essai de sulfaméthyldiazine à la dose de 15 gr. par jour (sumédine et solumédine associées).

La température semble d'abord devenir subnormale, mais elle reprend assez rapidement ses grandes oscillations avant la fin du traitement. Au cours de ce dernier essai, la malade a reçu 135 gr. de 2.632 R. P. en neuf jours. L'état général demeure stationnaire, les grandes oscillations continuent. Dans cette suppuration pulmonaire à type probable de pyosclérose, la sulfaméthyldiazine s'est donc révélée sans action sur l'évolution de la maladie, bien qu'au premier essai elle ait agi incontestablement sur la température. L'aspect général de la lésion sans cavité collectée au point de vue radiologique doit expliquer l'échec de la thérapeutique. Mais cet échec ne doit pas rendre sceptique quant à l'action possible de la sulfaméthyldiazine dans des infections analogues.

OBSERVATION N° 13

Suppuration pulmonaire torpide à pneumocoques.

Homme de 63 ans, antécédents pulmonaires chargés : épisodes pneumoniques et bronchopneumoniques, crises asthmatiformes. Syphilis en 1911 soignée immédiatement et régulièrement par la suite. Ethylisme certain.

Début autour du 24 septembre par élévation thermique à 39°6. Quelques frissons, asthénie. Pas de point de côté thoracique. La température se maintient entre 38° et 39° (point de côté de l'hémithorax gauche. Toux et expectoration abricot où l'examen bactériologique pratiqué à plusieurs reprises montre l'absence de bacille de Koch et la présence de pneumocoques à l'état pur.

Un cliché pulmonaire montre une image de géode allongée parahilaire au niveau du poumon gauche sans grosse condensation parenchymateuse.

Par ailleurs, foie débordant de deux travers de doigt. B.-W. négatif.

Divers traitements : thiazomide, silénan à doses importantes n'ont rien donné. Il en est de même d'un traitement par le benzoate de soude I. V.

Du 19 au 21 octobre, on essaye pendant trois jours la sumédine, 15 gr. par jour per os. Aucune action ni sur l'expectoration, ni sur la courbe thermique. On arrête le traitement, remplacé quelques jours plus tard par la pénicillinothérapie : nouvel échec.

OBSERVATION N° 14

Suppuration post-opératoire (échec par intolérance).

Femme de 48 ans. Pas d'antécédents nets, sauf quelques phénomènes d'intolérance hépatique fréquents, mais frustes.

3 juillet 1945 : ablation d'un kyste ovarien inclus dans le ligament large avec adhérences intestinales : hystérectomie subtotale. Température 37°5-38° le matin et 38°5-39° le soir. La plaie opératoire laisse couleur un pus assez abondant. Echec de la thiazomide qui est mal supportée. A la date du 3 août, on perçoit au toucher vaginal une tuméfaction du ligament large assez douloureuse; l'hémoculture est négative.

On tente alors le 2.632 R. P. à la dose de 15 gr. par jour ; on arrête rapidement, car les vomissements empèchent la thérapeutique. On fait alors 6 gr. de solumédine I. M., puis 3 gr., mais les vomissements réapparaissent. Devant cette intolérance absolue on arrête la thérapeutique.

2. — Traitement associé : méthyldiazine-pénicilline.

NOTA

Dans plusieurs de nos observations, les doses journalières de pénicilline peuvent paraître particulièrement faibles, mais l'insuffisance de nos allocations en pénicilline lors de la création du Centre de pénicillinothérapie nous commandait — à tort parfois — l'économie.

1° Les succès.

OBSERVATION N° 15

Infection puerpérale grave après une môle hydatiforme curettée.

Femme de 25 ans, entrant dans le service le 4 septembre 1945 pour une infection puerpérale grave.

Vers la mi-juillet, la malade a été curettée pour une môle hydatiforme. Apparition d'une élévation thermique onze jours après le curettage.

Au début d'août, elle présente des clochers thermiques au delà de 39° avec frissons, puis la température semble se régulariser au voisinage de 37° jusqu'au 20 août où elle recommence à présenter des clochers irréguliers qui deviennent de plus en plus élevés (jusqu'à 41° le 2 septembre) avec des frissons quotidiens. La thiazomide et le soludagénan, administrés à doses importantes, se sont montrés en fin de compte sans action.

A l'entrée, la malade présente une température à 40°, elle est pâle. Anémie cutanée et décoloration des paupières. Au point de vue viscéral, on ne signale qu'une splénomégalie importante. Quelques petites pertes rouges.

Une hémoculture se montre négative. Une réaction de Brouha est négative, ce qui permet d'éliminer l'hypothèse de chorio-épithéliome malgré la persistance de petites hémorragies utérines.

On commence aussitôt un traitement pénicilliné à la dose de 160.000 U. par jour.

Le 7, devant la persistance de la température et des phénomènes infectieux, on décide d'associer un traitement à la sulfaméthyldiazine (2.632 R. P.) à la dose de 15 gr. par jour. Dès le 8 septembre,

chute thermique, la température revient à la normale le 9 septembre. Meilleur état général. Disparition des frissons. La rate n'a pas diminué de volume. Le 2.632 R. P. est mal toléré. Elle en a reçu 75 gr. (15 gr. par jour pendant cinq jours). On décide de suspendre le traitement par le 2.632 R. P. le 11 septembre, mais de continuer la pénicilline que l'on ramène à 80.000 U. à partir du 13 septembre.

Le 15, la température remonte à nouveau à 38°.

Le 18, la malade se plaint de douleurs abdominales surtout dans l'hypocondre gauche, ainsi qu'à la base de l'hémithorax gauche. Bon état général. Persistance de la splénomégalie. L'auscultation du poumon gauche montre une disparition du murmure vésiculaire à la base. Respiration rude et soufflante. La malade a craché un peu de sang. La température est au-dessus de 38°5 le soir du 17 et du 18 septembre.

Le 19, on décide de reprendre le 2.632 R. P. à la dose de 15 gr. par jour, en arrêtant la pénicilline. Le médicament est remarquablement toléré. La diurèse reste normale, 1 l. 600 en moyenne. On ne signale que quelques nausées. La rate est toujours perçue, mais a diminué de volume, la température est sensiblement normale 37°2, 37°5 depuis le 19 au soir.

Un examen gynécologique montre un utérus basculé en arrière, de petit volume. Annexes non perçues, culs-de-sac très souples.

Le 25, on arrête le 2.632 R. P., la température étant montée à 37°9 le soir. La malade présente un clocher à 39°. On peut l'attribuer au médicament, car dès le lendemain elle est retombée au-dessous de 38°. La rate a diminué de volume. L'auscultation du poumon gauche nous montre la présente de frottements pleuraux importants, avec à la radiographie : une opacité à la base, avec disparition totale du sinus diaphragmatique. Le parenchyme pulmonaire sus-jacent ne présente rien de particulier.

La malade a reçu du 19 au 25 septembre 15 gr. de sumédine par jour, soit un total de 105 gr. de ce médicament, alors qu'elle en avait pris 75 gr. du 7 au 11 septembre. Médication très bien tolérée les deux fois (quelques nausées). Urines normales.

Une numération et une formule en date du 27 montrent :

G. R.	3.564.000
G. B.	7.520
Polynucléaires neutrophiles	59 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Grands mononucléaires	9 %
Moyens mono-+lymphocytes	30 %

La température, qui depuis le 28 est au-dessous de 37°5, est en voie de régularisation à la normale. Les frottements pleuraux de la base gauche ont totalement disparu. On ne perçoit que quelques râles fins à l'extrême base, avec une légère submatite. Rate encore

perçue mais nettement diminuée de volume. La malade semble donc guérie, quant à sa septicémie.

Considérations. — Dans le cas présent, l'infection d'origine puerpérale a été jugulée par l'association sumédine-pénicilline. Mais l'étude de la courbe thermique en regard des thérapeutiques employées démontre que le rôle principal a été joué par la sumédine, la température ayant baissé une première fois à la suite de l'emploi de ce corps, alors qu'elle n'avait pas été influencée par la pénicilline.

OBSERVATION N° 16

Enfant de 5 ans qui à la suite d'une pneumonie double a présenté une pleurésie double à pneumocoques, puis secondairement des signes de localisations multiples avec signes d'atteinte péritonéale. L'affection a débuté un mois avant par une pneumonie double. Température oscillant entre 38° et 40° depuis.

Une ponction pratiquée par le médecin traitant ramène un séro pus où l'examen bactériologique montre la présence de pneumocoques.

A son entrée dans le service le 18 juin, très mauvais étét général. Température à 40°. Signes d'épanchement pleural de la base droite occupant toute la moitié inférieure de l'hémithorax. Respiration de suppléance au-dessus. Rien au poumon gauche. Abdomen un peu météorisé, tendu, douloureux à la palpation. Diarrhée et vomissements répétés. Rate non perçue. Tachycardie. Bruits cardiaques normaux.

On applique immédiatement le traitement associé. Méthyldiazine : 5 gr. par jour, et pénicilline 80.000 U. par jour. Sous l'influence de la thérapeutique, la température tombe immédiatement : 38°5 le 19 juin, 38° à partir du 20. Disparition de tous les signes péritonéaux. La ponction pleurale ramène du séro-pus verdâtre, bien lié, où l'examen bactériologique montre la présence de pneumocoques en petite quantité en voie de lyse.

Le 22 on arrête le 2.632 R. P. qui a été très bien supporté. On continue la pénicilline. La petite malade s'est améliorée. L'état général est bon, la température se régularise au-dessous de 38°. On arrête la pénicilline le 1er juillet. La malade a reçu au total 960.000 U. de pénicilline I. M., 25.000 U. intra-pleural et 25 gr. de méthyldiazine, Bon état général. Pas de phénomènes péritonéaux. La température oscille autour de 37°6. Il persiste un souffle pleural dans l'espace interscapulo-vertébral.

La radioscopie montre une image en galette de l'hémithorax droit. Le sinus commence à s'éclaircir.

Le 7, aucun signes pulmonaires décelables, mais rétraction considérable avec sclérose débutante. Les phénomènes pleuraux persistants expliquent cet état subfébrile. Deux mois après, devant la persistance de l'épanchement en galette de la région axillaire on pratiquera une pleurotomie à froid pour l'évacuer. Evolution très simple et guérison.

Commentaires. — En conclusion, le traitement combiné se présente ici comme un succès, car il a enrayé les phénomènes d'infection générale et la généralisation du processus microbien.

Il a permis d'ouvrir très simplement plusieurs semaines après la sortie du service l'épanchement pleural droit résiduel, alors que l'enfant n'aurait pas supporté la moindre intervention lors de son entrée dans le service.

La méthyldiazine a été bien supporté.

OBSERVATION N° 17

Furoncle de la lèvre supérieure avec hémoculture positive pour le staphylocoque doré et menace de thrombo-phlébite.

Malade de 17 ans entrant dans le service le 24 septembre 1945 pour furoncle de la lèvre supérieure ayant débuté cinq jours avant et qui n'a pas cédé à la radiothérapie ni à un traitement à l'iodo-septolix.

A son entrée, œdème de la face impressionnant bilatéral surtout developpé à droite avec cordon induré atteignant l'angle interne de l'œil. Une hémoculture révèle la présence de staphylocoques dorés. Température à 40°. Signes généraux graves. Obnubilation importante.

On commence aussitôt un traitement associé pénicilline à la dose de 160.000 U. par jour I. M. et 20.000 U. localement en une seule injection le 25 septembre. Sumédine : 15 gr. par jour. Cette thérapeutique associée semble enrayer le processus infectieux et dès le troisième jour du traitement la défervescence s'amorce. Les urines sont normales. Le 1er octobre, la défervescence est complète.

Un examen du système sanguin montre :

Hémoglobine	75 %
G. R.	4.698.000
G. B.	7.280

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	39 %
Polynucléaires éosinophiles	9 %
Grands mononucléaires	1 %
Moyens mononucléaires et lymphocytes	50 %

Polynucléaires basophiles .... 1 %
Temps de saignement .... 2 min. 30
Temps de coagulation .... 5 minutes

La sulfaméthyldiazine (donnée per os sous forme de sumédine) a été parfaitement tolérée.

La malade a reçu 860.000 U. de pénicilline intra-musculaire + 20.000 U. locales, 42 gr. de sulfaméthyldiazine. Doses faibles certes en comparaison de celles employées habituellement, mais l'évolution favorable de l'infection ne nous ont pas incité à prolonger inutilement les doses.

L'état général de la malade s'est amélioré rapidement et elle quitte le service le 3 octobre, complètement guérie.

OBSERVATION N° 18

Ostéomyélite grave du tibia.
Septicémie à staphylocoques dorés.

Malade de 13 ans, présentant une ostéomyélite de l'extrémité supérieure du tibia gauche ayant débuté brusquement cinq jours avant

A son entrée, le 14 juin 1945, une hémoculture est positive pour le staphylocoque doré. Impotence complète. Douleurs importantes de la jambe gauche. Apparition de douleurs de la jambe droite. Rate nettement perceptible. Signes de septicémie. Température en plateau à 40° depuis cinq jours. Frissons répétés. Urines albumineuses. L'examen de la gorge montre une angine rouge sans caractères particuliers.

La malade est traitée à partir du 15 juin par association de méthyldiazine et de pénicilline, 12 gr. de 2.632 R. P. et 80.000 U. de pénicilline intra-musculaire par jour.

Le 21, la malade va beaucoup mieux. La température toutefois oscille entre 38° et 39°. Apparition d'une éruption généralisée à type morbilliforme probablement liée à la méthyldiazine. On arrête la sumédine le 22 juin.

Le 24, la température est au-dessous de 38°. Hémoculture négative. On continue la pénicilline.

Le 2 juillet, bon état général. On arrête la pénicilline I. M. L'examen du tibia nous montre l'existence d'une région ossifiante qui traduit un abcès résiduel, que l'on ponctionne et où l'on injecte 10.000 U. de pénicilline.

L'examen bactériologique du pus nous montre encore la présence de spaphylocoques dorés.

Le 19 juillet,(excellent état général. Foyer de suppuration bien localisé au tiers moyen du tibia gauche. Après quatre évacuations

de pus, suivies d'injection de pénicilline *in situ*. Température oscillant entre 37° et 38°.

On décide de faire pratiquer un curettage de ce foyer de suppuration. Au total la malade a reçu 96 gr. de méthyldiazine en huit jours à raison de 12 gr. per os par jour.

Le médicament associé à du nicobion a été parfaitement toléré : pas de nausées, ni vomissements, pas de diminution de la diurèse. Notons cependant :

a) La présence d'un érythème généralisé apparu le lendemain de l'arrêt de la sulfaméthyldiazine et qui disparut rapidement et qui semble bien devoir être rattaché à la médication.

b) La température, tombée à 38° et 38°5 dans la journée du 18 juin, est remontée les jours suivants jusqu'à 39°2 le 23 juin. Elle a baissé rapidement par la suite et semble bien représenter une élévation thermique due à la sumédine.

La pénicilline a été administrée à raison de 80.000 U. par jour. La malade a reçu 1.190.000 U. intra-musculaire et 40.000 U. *in situ.*

OBSERVATION N° 19

Suppuration du pied droit avec signes d'infection générale grave.

Malade de 2 ans entrant dans le service le 7 août 1945 pour une infection grave datant de dix jours environ, consécutive à une lésion suppurée du pied droit. Depuis le début, température au delà de 39°.

Douleurs et tuméfaction du pied qui est rouge.

Le 4 août, incision en clinique d'une collection purulente. Mise en place d'un drain. Une radiographie ne révèle pas de lésions osseuses. On n'a pas pratiqué d'examen bactériologique du pus. La température reste en plateau à 40°, puis oscille entre 38° et 39°. L'atteinte de l'état général est importante. Le petit malade a reçu pendant cinq jours 6 gr. de thiazomide par jour, qui ont été parfaitement supportés mais qui semblent avoir été sans action sur le processus infectieux.

A son entrée, état général grave. Enfant très abattu et débilité. Examen viscéral négatif.

Une hémoculture montrant la présence de staphylocoques blancs est considérée comme sans valeur. Un examen bactériologique du pus ne révèle que de rares polynucléaires et cellules mononucléées sans microbes visibles.

On commence le 7 août 1945 le traitement combiné méthyldiazine (6 gr. per os par jour) pénicilline (80.000 U. I. M. et 5.000 U. dans la plaie).

Sous l'influence de la thérapeutique, la température baisse un peu tout en se maintenant entre 38° et 39° jusqu'au 12 août. A partir du 12 août, malade subfébrile avec quelques clochers entre 37° et 38°. En même temps, grosse amélioration de l'état général et diminution de la suppuration et autres signes locaux.

La méthyldiazine qui a été très bien supportée est arrêtée le 14 août. Le tableau clinique s'est nettement amélioré, la température oscille aux environs de la normale. Radiographie pulmonaire négative. Cuti-réaction négative. Localement les phénomènes inflammatoires sont en régression. La plaie suppure mais semble en voie de nettoyage. La radiographie du pied ne montre pas de lésions osseuses.

Le 20, la température est à la normale. La plaie est en voie de cicatrisation. L'état général est bon. On arrête la pénicilline I. M. le 19 août, mais on continue en applications locales à raison de 5.000 U.

L'enfant a reçup 990.000 U. de pénicilline par voie I. M. et 105.000 U. en application locale. En association il a reçu 6 gr. de 2.632 R. P. pendant sept jours, soit ou total 42 gr. Le médicament a été parfaitement toléré.

L'enfant quitte le service le 25 août 1945, allant très bien. Les plaies ne sont pas complètement cicatrisées, mais donnent très peu.

Fin septembre, devant la persistance d'une suppuration légère, par une fistule, un séquestre osseux est enlevé chirurgicalement, faisant la preuve de l'origine ostéomyélitique. Disparition de la suppuration à la suite.

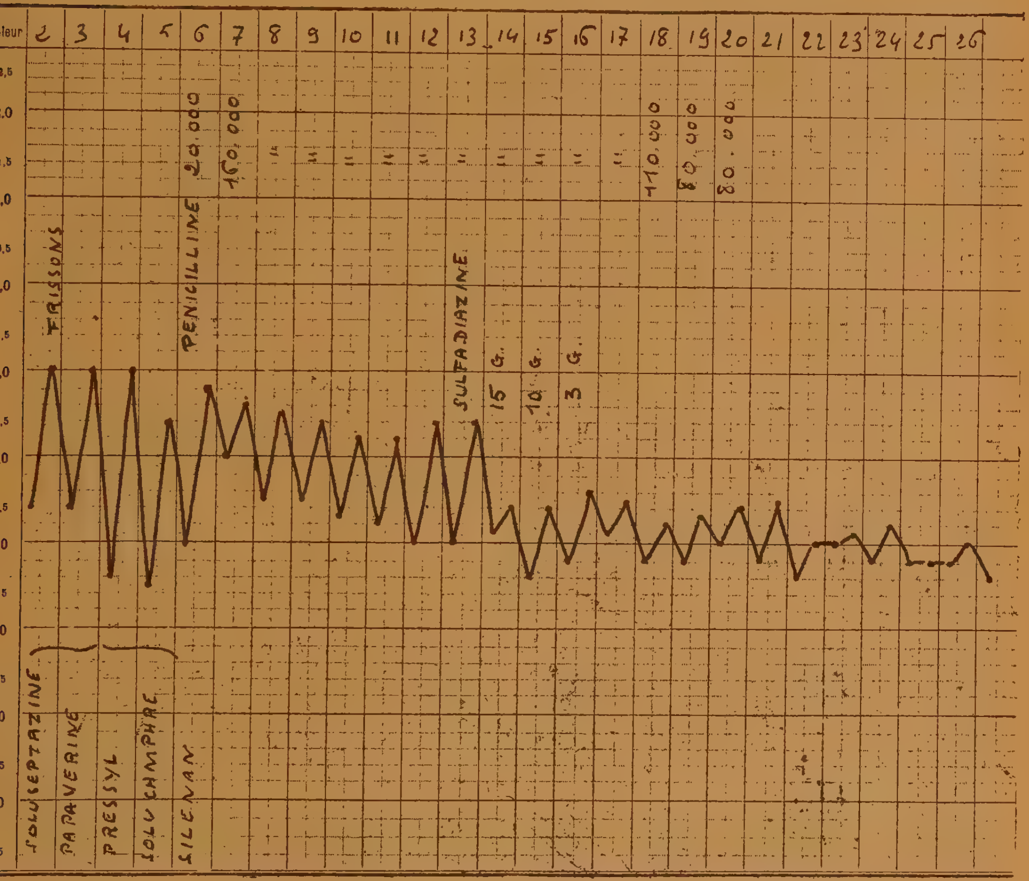
OBSERVATION N° 20

Infection puerpérale grave avec double phlébite.

Femme de 34 ans entrant dans le service le 6 septembre 1945 pour une infection post partum grave. Accouchement le 8 août, normal à terme, mais délivrance artificielle. Elévation thermique nette depuis le 13 août. La température est restée depuis élevée. Tantôt oscillante, tantôt en plateau, avant d'atteindre le stade des grandes oscillations jusqu'à son entrée.

La température s'est maintenue en moyenne entre 38° et 39° avec plusieurse clochers à 40°. Elle ne s'est jamais stabilisée à la normale. Aucun signe de localisation au début, mais depuis le 26 août phlébite gauche, puis le 1er septembre phlébite droite. Température toujours élevée. Quelques frissons. Divers sulfamides : soluseptazine, soludagénan, silénan furent employés sans résultat, pas plus qu'un abcès de fixation qui ne prit pas.

A son entrée, le 6 septembre, assez bon état général. Malade un peu pâle, non obnubilée. A l'examen, rate perceptible. Phlébite bilatérale volumineuse, mais plus marquée à gauche. Aucune hémoculture n'a été pratiquée antérieurement. Température : 39°. Pouls 100. Urine par sondage. D'emblée on commence la pénicilline à raison de 160.000 U. par jour I. M. La défervescence est lente à s'amorcer, la température oscille toujours autour de 38°-38°5, puis descend lentement en lysis. Mais la malade n'a plus de frissons.



OBSERVATION N° 20

Le 13 septembre, température à 37° le matin, à 38°5 le soir. On décide alors d'adjoindre la sulfaméthyldiazine à la pénicilline à la dose de 15 gr. par jour par voie buccale.

La température tombe dès le lendemain au-dessous de 38° et se maintiendra dès lors autour de la normale. On continue néanmoins

la pénicilline, car la sulfaméthyldiazine est très mal tolérée, des vomissements et un état lipothymique se produisent qui obligent à suspendre le traitement au bout du troisième jour. Après l'absorption de 30 gr. de sumédine en trois jours, le 18 septembre les phlébites sont en voie de régression. On diminue la dose de pénicilline (80.000 U. par jour). L'état général est satisfaisant.

La pénicilline est arrêtée le 20 septembre, la courbe thermique restant régulière à la normale.

La malade quitte le service le 6 octobre complètement guérie.

Elle a reçu : 2.100.000 U. de pénicilline par voie I. M., 30 gr. de sulfaméthyldiazine per os. Malgré cette faible dose et la suspension de cette thérapeutique au bout du troisième jour de son administration, il semble bien qu'elle ait cependant agi sur la courbe thermique et contribué à la stabilisation définitive à la normale, la pénicilline employée seule ayant amené une baisse progressive de la température mais sans pouvoir obtenir cette stabilisation.

Notons que l'abcès de fixation pratiqué avant l'entrée dans le service et qui n'avait pas pris, a suppuré et nécessité l'incision, une fois l'infection jugulée. Les phlébites se sont résorbées avec une rapidité que l'on aurait certainement pas observée sans ce traitement.

OBSERVATION N° 21

Infection puerpérale consécutive à une rétention placentaire post partum.

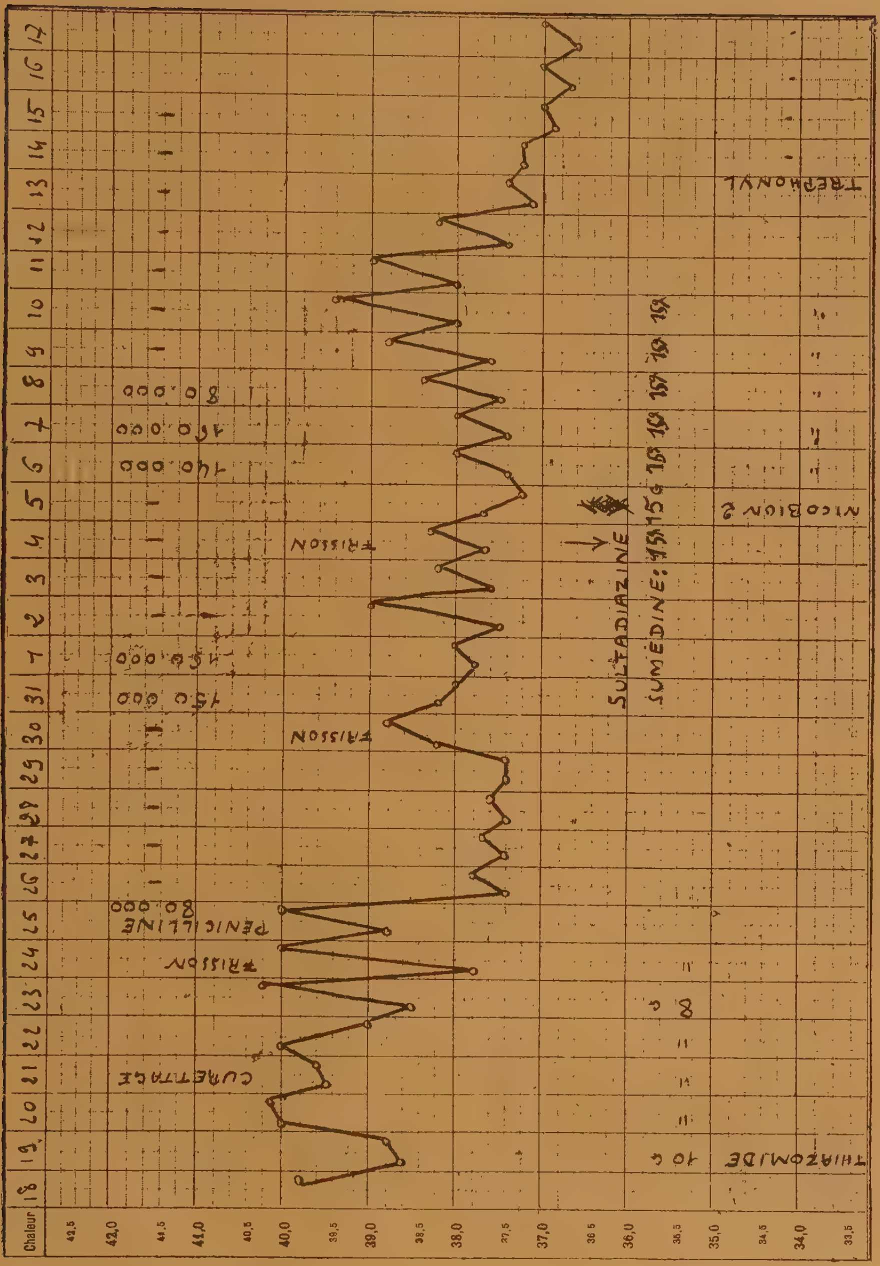
Femme de 37 ans, qui rentre dans le service de gynécologie le 18 août 1945 pour rétention placentaire, avec signes infectieux graves.

Antécédents : deux crises de rhumatisme articulaire aigu dans l'adolescence. Son dernier accouchement remonte à six jours. Il est accompagné d'une hémorragie importante avec syncope. On a alors tenté une délivrance artificielle sans résultats. La délivrance spontanée s'est effectuée une demi-heure après. Le placenta avait paru normal. La malade est restée subfébrile jusqu'à la date de son entrée où elle fit une hémorragie avec poussée thermique à 39°5 et frissons. A son entrée, la malade est pâle, à tendance lipothymique.

L'examen gynécologique montre un utérus encore gros mais mobile. Le col est légèrement ouvert, on sent à travers celui-ci une muqueuse très irrégulière. Lochies très fétides.

L'examen cardiaque montre un souffle systolique peu intense, ne se propageant pas dans l'aisselle et dont la nature organique est possible, étant donné les antécédents rhumatismaux.

Par ailleurs, ni foie, ni rate. Examen pulmonaire négatif. Réflexes tendineux vifs. Urines : ni sucre, ni albumine.



Observation N° 21

Une hémoculture en date du 20 août se montre négative. On administre à la malade 10 gr. de thiazomide par jour et on pratique le 21 août un curettage. Un lavage intra-utérin à la curette-laveuse permet de ramener de nombreux débris blanchâtres très adhérents parmi lesquels il est impossible de différencier les débris placentaires de la muqueuse hypertrophiée.

Du 18 au 24 août, la température oscille entre 38°5 et 40°.

Le 24 août, la malade présente une température à 40° avec frissons. Petites pertes fétides. Le traitement à la thiazomide (56 gr. en six jours) s'étant montré inefficace, on décide de l'envoyer au centre de pénicillothérapie où on commence le traitement à la dose de 80.000 U. par jour I. M.

Le 26 août, la température tombe alors à 37°5 avec nette amélioration de l'état général. Disparition presque totale des pertes fétides. La malade se plaint de douleurs abdominales, l'examen lombo-abdominal ne montre pas de signes physiques nets permettant d'expliquer ces douleurs.

Le 30 août, la malade présente un nouveau frisson. Température 38°9. Examen négatif.

Le 4 septembre, un examen gynécologique montre un utérus encore gros, assez dur, un col complètement fermé, aucune masse salpingienne. Par contre, les deux culs-de-sac latéraux, surtout à gauche, sont le siège d'une légère infiltration traduisant certainement des lésions de phlébite pervienne. Les pertes sont peu abondantes et inodores.

Malgré le traitement à la pénicilline porté à 160.000 U. par jour à partir du 31 août, la malade présente une réascension thermique et de nombreux frissons quotidiens. On décide d'appliquer un traitement mixte avec la sulfaméthyldiazine, à la dose de 15 gr. par jour pendant sept jours, à partir du 4 septembre.

Sous l'influence du traitement mixte : pénicilline-sumédine, les frissons disparaissent rapidement, l'état général s'améliore et les signes infectieux s'amendent. Par contre, la température remonte progressivement à 39°2 le 10 septembre, contrastant avec le bon état général. On pense au « clocher sumédinien » et l'on arrête le 2.632 R. P. tout en continuant la pénicilline. La température baisse progressivement à la normale où elle arrive définitivement le 15 septembre, confirmant la nature médicamenteuse de la dernière élévation thermique. Une nouvelle hémoculture pratiquée lors de la température maximum (10 septembre) a été négative.

La malade a reçu au total 2.390.000 U. de pénicilline par voie I. M., 105 gr. de sulfaméthyldiazine sous forme de sumédine par voie buccale. Le médicament a été parfaitement toléré, la diurèse n'a pas subi de modification. Une numération et formule pratiquée après l'arrêt de la sulfaméthyldiazine montre :

G. R.	1.152.000
G. B.	3.100
Polynucléaires neutrophiles	60 %
Polynucléaires éosinophiles	6 %
Lymphocytes éosinophiles	4 %
Moyens mononucléaires	4 %
Grands mononucléaires	26 %

Le pouvoir bactériostatique de la sulfadiazine s'est manifesté d'une façon nette au cours de cette infection, après un demi-échec de la pénicilline. Nous voyons l'intérêt de recourir à ce traitement mixte dans les cas rebelles pour juguler l'activité de certains germes, pour lesquels l'action de chaque thérapeutique prise isolément risque d'être insuffisante.

Signalons que cette malade qui avait présenté antérieurement deux crises de rhumatisme articulaire aigu grave et qui présentait un souffle systolique de la pointe était dans les conditions optima, étant donné son infection grave, pour greffer une endocardite infectieuse. La thérapeutique a pu contribuer à empêcher le développement de cette complication.

LES ÉCHECS.

La thérapeutique associée pénicilline-méthyldiazine est néanmoins vouée à des échecs que nous estimons devoir signaler.

Sont-ils dus à une application trop tardive de la thérapeutique ? A la virulence des germes ? A leur propagation dans l'organisme ? A la rapidité d'évolution de l'infection ? Il nous semble qu'il faut invoquer là tous ces éléments qui vouent la thérapeutique à l'insuccès.

OBSERVATION N° 22

Staphylococcémie consécutive à une staphylococcie de la face.

Malade de 20 ans. Affection ayant débuté quatre jours avant par un petit furoncle de la région temporale suivi d'œdèmes érysipélateux et accompagné de cyanose. Température 41°3. Une hémoculture montre la présence de staphylocoque doré. Le malade est mis d'emblée à 15 gr. de sumédine par jour et 80.000 U. de pénicilline en injection I. M. L'œdème de la face diminue. Cependant l'état général reste grave, subcomateux par moment, respiration rapide,

pouls rapide, température stationnaire. Le malade succombe au troisième jour de la thérapeutique.

La rapidité d'extension des phénomènes infectieux a pris le pas sur la thérapeutique, et la concentration des anti-bactériens dans le milieu humoral n'a pas atteint assez rapidement un taux suffisamment élevé pour enrayer cette septicémie staphylococcique foudroyante.

Nous jugeons donc la nécessité d'instituer un traitement précoce et à dose élevée d'emblée.

OBSERVATION N° 23

Furoncle de l'aile du nez. — Septicémie à streptocoques.

Homme de 40 ans. Furoncle de l'aile du nez ayant débuté il y a huit jours, avec lymphangite de la face gauche. Température à 40°. Dyspnée prononcée. Foyer pneumonique de la base droite. Une hémoculture montre la présence de streptocoques. On applique un traitement mixte : pénicilline 80.000 U. par jour et méthyldiazine (2.632 R. P.) 15 gr. par jour per os. L'état local s'améliore rapidement, les phénpmènes inflammatoires sont en voie de régression mais un œdème apparaît au membre supérieur droit. La température baisse entre 38° et 38°5, mais l'état pulmonaire est stationnaire et malgré la thérapeutique le malade meurt brusquement. Il avait reçu alors 300.000 U. de pénicilline et 60 gr. de sumédine (15 gr. par jour pendant quatre jours).

Médication bien tolérée.

Le malade n'étant rentré dans le service que dix jours après le début de la maladie qui devait l'emporter, nous pensons que cet échec thérapeutique est dû à une application trop tardive du traitement mixte. Ce qui nous prouve encore la nécessité absolue de sa précocité.

OBSERVATION N° 24

Septicémie à staphylocoques dorés consécutive à un anthrax de la nuque.

Homme de 43 ans, cultivateur. Anthrax de la nuque ayant débuté depuis dix jours environ avec aggravation de l'état général depuis cinq jours (température à 40° et frissons).

Avant son entrée un traitement sulfamidé s'est révélé totalement inefficace. On institue immédiatement un traitement mixte : pénicilline 80.000 U. par jour, méthyldiazine 15 gr. par jour. Mais exitus douze heures après son entrée.

Là encore le traitement a été mis en œuvre trop tard, l'évolution de l'infection depuis dix jours nous a mis dans l'impossibilité d'enrayer le processus infectieux. La virulence des germes et la rapidité d'évolution de l'infection ont été aussi au-dessus des ressources de la thérapeutique.

CHAPITRE IV

RESULTATS ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La sulfaméthyldiazine exerce une puissante action thérapeutique vis-à-vis de la plupart des infections relevant de la sulfamidothérapie, avec cependant une électivité plus ou moins marquée suivant le germe en cause. D'autre part, la sulfaméthyldiazine et la pénicilline semblent avoir en gros les mêmes indications thérapeutiques. Nous envisagerons donc en bloc les indications du traitement isolé par la sulfaméthyldiazine et par l'association des deux thérapeutiques. Nous verrons successivement les résultats obtenus et les indications vis-à-vis des divers microbes habituels.

A. — La sulfaméthyldiazine et les infections a cocci.

1° A l'égard du staphylocoque, la sulfaméthyldiazine paraît bien indiquée dans les affections graves et en particulier dans la staphylococcémie. Nous avons ainsi obtenu un beau succès dans notre observation n° 1 concernant une femme atteinte de staphylococcie grave avec hyperthermie et grosses lésions cutanées consécutives à un anthrax.

Certes, on ne peut mettre en évidence de septicémie proprement dite, l'hémoculture ayant été négative, mais l'aspect général de l'affection, l'importance et la diffusion des lésions cutanées indiquent qu'il y eut des décharges microbiennes transitoires dans le torrent circulatoire. La sulfaméthyldiazine administrée seule à forte dose amena rapidement une guérison. Les cas de MM. Gaté, Cuilleret et Pellerat se rapprochent de celui de notre malade. Dans d'autres observations, sulfaméthylpyrimidine et pénicilline furent associées. Nous citerons les cas de

MM. Harvier, Antonelli et Albahary concernant une staphylococcie maligne de la face, excessivement grave, avec hémoculture positive et localisations infectieuses multiples. Le malade guérit de sa staphylococcie sous l'influence de hautes doses de sulfaméthylpyrimidine et d'un traitement pénicilliné peu important par voie intra-veineuse et en injections locales. Un de nos malades personnels (observation n° 22), atteint d'une lésion de cet ordre, mourut rapidement après trente-six heures de traitement mixte commencé d'ailleurs au bout de six à sept jours d'évolution.

Les observations de Donzelot et Bardin, de De Gennes et Mahoudeau, deux malades de Martin sont d'autres exemples de staphylococcies graves avec ou sans septicémie traités par cette association. Personnellement, plusieurs de nos malades furent ainsi traités. Nous citerons l'exemple d'une fillette atteinte d'ostéomyélite du tibia gauche avec hémoculture positive (observation no 18), d'un jeune homme atteint de staphylococcémie à la suite d'un furoncle de la lèvre supérieure avec menace de thrombophlébite du sinus caverneux (observation n° 17), tous les deux guéris par le traitement mixte. Par contre, une septicémie après anthrax de la nuque remontant à quelques jours et morte quelques heures après le début du traitement ne peut être considérée comme un échec (observation n° 24).

Les observations de localisations endo-craniennes staphylococciques ainsi traitées sont rares. La méningite a staphylocoques dorés de MM. Liège et Le Loch se termine par la guérison après traitement par la sulfadiazine. Goodhill, de Los-Angelès, obtient la guérison d'une thrombophlébite bilatérale du sinus caverneux par un traitement pénicilliné avec association secondaire de sulfadiazine au bout de sept jours.

Si les affections staphylococciques les plus graves sont susceptibles de guérir sous l'action de la sulfaméthylpyrimidine, cette médication peut être employée avec de grandes chances de succès dans les staphylococcies localisées : furoncles et anthrax simples ou multiples, otites, suppurations diverses, etc. C'est ainsi que MM. Lœper, Varay et Cottet ont guéri deux cas de staphylococcies cutanées récidivantes et rebelles. Personnellement, nous traitons actuellement au Centre de pénicillinothérapie de Saint-Etienne une malade atteine d'anthrax à répétition dont

le plus récent (anthrax de la paroi thoracique) est compliqué d'une petite pleurésie pyoïde de voisinage. La sumédine à fortes doses ne donna aucun résultat et seule la pénicilline est en train d'amener la guérison. En conclusion, l'action des dérivés diaziniques dans les affections à staphylocoques constitue un de leur principal intérêt, de telles infections résistant dans l'ensemble à la plupart des autres sulfamides. Les staphylococcies graves à marche aiguë nécessitent d'ailleurs un traitement aussi rapproché que possible du début de la maladie. Dans ces cas, plus que dans la plupart des autres infections, le moindre retard peut être fatal.

2° *Dans les pneumococcies.*

Les résultats obtenus paraissent particulièrement brillants. L. de Gennes, Mahoudeau, Chartrain et Basset rapportent la guérison d'une méningite à pneumocoques (Soc. Méd. Hôp. de Paris), observation que nous relevons ici en partie à titre d'indication en raison des doses énormes employées et de leur parfaite tolérance.

« Malade âgé de 32 ans, atteint de méningite à pneumocoques. On commença le traitement le 21 mars 1945 avec le 2.632 R. P. par voie intra-veineuse (1 gr.), par voie intra-musculaire et par voie buccale. Devant l'amendement des signes cliniques, on diminue progressivement le traitement pour l'arrêter le 14 avril. Le malade a reçu : 216 gr. de 2.632 R. P. per os, 11 gr. I.-M., 1 gr. I.-V. et 15 gr. de soludagénan. Mais les signes méningés réapparaissent à nouveau, la température s'élève ; on reprend alors le traitement à raison de 15 gr. par jour.

Le 19, les signes méningés s'effacent. On abaisse la dose journalière à 12 gr., puis 8 gr. et 6 gr.

Le 26, on cesse la sulfamidothérapie. Le malade a reçu 328 gr. de 2.632 R. P. Depuis le début, c'est-à-dire depuis deux mois, on lui a administré la dose totale de 544 gr. de 2.632 R. P. ou sumédine. Malgré ces doses énormes pour maintenir une concentration élevée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, la numération globulaire est restée normale, de même la fonction rénale. Le malade semble guéri. »

D'autres cas de méningites pneumococciques guéries grâce à la sulfaméthyldiazine ont été publiées en France au cours de

ces dernières années. Citons l'observation de MM. Martin R., Sureau, Bourcart et Babouot qui rapportent (en octobre 1943) un des premiers succès de la sulfadiazine en France : guérison d'une méningite à pneumocoques chez une enfant de 5 ans après échec de la sulfamidothérapie classique et dont le cas semblait désespéré. La malade, d'un poids de 15 kgs, a reçu pendant neuf jours quotidiennement outre 20 cc. de la solution de 1.162 F. à 0,82 % par voie rachidienne, 12 gr. de sulfapyrimidine et 6 gr. de 1.162 F. per os, soit 1 gr. 20 par kg de poids et par jour. Après huit jours de traitement, le liquidecéphalo-rachidien devient limpide, la culture reste stérile, les pneumocoques disparaissent, les signes méningés s'amendent et les signes d'intoxication s'améliorent. Les auteurs réalisèrent une concentration énorme de sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien : 64 mgr. %. La guérison fut obtenue grâce à la sulfadiazine, alors que les autres sulfamides d'abord employés seuls ne semblaient vouloir donner qu'un résultat transitoire.

Les observations de MM. Michon, Rousseau et Verain, celles de Varay, Nitti et Cottet sont du même ordre. Il faut signaler que plusieurs cas de méningites à pneumocoques traitées avec succès ont donné lieu à des rechutes. Il semble donc prudent, même lorsque la guérison clinique paraît obtenue, d'instituer une cure de sécurité.

Les autres localisations pneumococciques qui n'ont pas en général l'effroyable pronostic spontané de la méningite n'ont pas donne lieu à des publications particulières. Nous n'avons pas retrouvé d'observation de péritonite à pneumocoques traitée par ce dérivé sulfamdié. Certaines observations de pneumonies ainsi traitées ont été publiées.

Citons l'observation d'André Varay, Nitti et J. Cottet, caractérisée par le chute de la température dès le premier jour et la guérison rapide d'une pneumonie chez une femme de 50 ans à laquelle on avait administré en quatre jours : 8 gr., 8 gr., 6 gr., 6 gr. de sulfadiazine.

Personnellement, l'association pénicilline-sumédine amena la guérison d'une pneumonie double infectante avec pleurésie purulente et ébauche de péritonite chez une enfant de 5 ans, permettant l'évacuaion secondaire à froid d'un épanchement pleural résiduel (observation n° 16).

Un cas de suppuration pulmonaire à pneumocoques que nous traitons actuellement par la pénicilline résista par contre à l'absorbtion de 2.632 R. P.

3° *Dans les infections à streptocoques.*

Les résultats obtenus prouvent l'activité remarquable de ces dérivés sulfamidés. Personnellement, nous avons observé deux cas de septicémie à streptocoques hémolytiques contrôlés par l'hémoculture (observations n°s 2 et 3) qui toutes deux ont guéri rapidement par l'administration de sumédine. Dans la première de ces deux observations, le streptocoque hémolytique dépisté par l'hémoculture fut retrouvé après traitement au 2.632 R. P. dans la médulloculture ; mais il présentait alors des signes nets de dégénérescence. L'observation de méningo-encéphalite streptococcique présentée par MM. Guichard, Gallavardin et Pellerat montrent également l'action de la sumédine sur ce germe, action que l'on peut soupçonner dans plusieurs de nos observations d'infections puerpérales graves traitées par l'association pénicilline-sumédine au cours desquelles le rôle prédominant du streptocoque peut être invoqué, bien que les examens de laboratoire n'aient pu le mettre en évidence.

Enfin, la remarquable observation de MM. Mouquin, Macrez et Alison vient prouver l'action possible de la sulfaméthyldiazine vis-à-vis du streptocoque viridans. Cette action semble d'ailleurs incontestante, les essais américains de traitement de l'endocardite lente à streptocoque viridans par ces dérivés sulfamidés ayant pratiquement échoué entièrement. En conclusion, nous pensons que les streptococcies graves sans endocardite représentent une des meilleures indications de la méthyldiazine.

4° *Le méningocoque* semble lui aussi justiciable de la sulfaméthyldiazine qui montre vis-à-vis de lui une activité antibactérienne assez vive. Quelques observations cliniques confirment cette action, tel le cas de L. de Gennes, Mahoudeau, Laroche et Courjaret. Ces auteurs rapportent la guérison d'une méningie cérébro-spinale chez une jeune fille de 24 ans par l'administration totale de 24 gr. de 2.632 R. P. en six jours avec toutefois un accident thérapeutique : hématurie, qui céda avec l'arrêt du traitement. L'observation de Blechmann et Cazes concerne un cas semblable chez un nourrisson de 13 mois.

5° *Dans les gonococcies.* — Les observations nous manquent pour juger si l'on dispose avec les diazines d'un moyen de triompher des formes résistantes de la blennorragie. M. Pellerat estime qu'elles ne sont pas plus actives que les sulfamides précédents : thiazomide par exemple. MM. André Varay, Nitti et Jean Cottet rapportent deux succès complets dans des urétrites aiguës à gonocoques après échec du sulfathiazol : ils prescrivirent les doses suivantes : 10 gr., 10 gr., 8 gr., 8 gr., l'écoulement disparut dès la troisième heure. Personnellement, nous n'avons employé la sulfaméthylpyrimidine ni contre le gonocoque ni contre le méningocoques.

6° L'action des diazines sur l'*entérocoque* et les autres coccis parfois rencontrés (tétragène, diplococcus crassus) n'est pratiquement pas connue et nous n'avons retrouvé aucune observation clinique de cet ordre dans la littérature médicale française.

B. — LA SULFAMÉTHYLDIAZINE ET LES INFECTIONS AIGUËS LIÉES A DES BACILLES.

1° Les *bacilles typhiques et paratyphiques* résistent aux sulfadiazines comme d'ailleurs aux autres sulfamides actuellement connus. Nous avons essayé en effet le 2.632 R. P. dans plusieurs cas de typhoïde ; tous nos essais se soldèrent par des échecs et nous avons remarqué que ces malades toléraient particulièrement mal le médicament. Pratiquement, nous pensons que la sulfaméthyldiazine est sans action sur les infections éberthiennes et nous ne prescrivons plus le 2.632 R. P. dans ces infections.

2° *Le colibacille* représente une des indications habituelles de la sulfamidothérapie. La sulfaméthyldiazine agirait envers lui d'une manière efficace. En réalité, nous n'avons pas trouvé d'observations publiées où ce rôle ait été mis en évidence. Personnellement, nous n'avons pas eu l'occasion d'employer la sumédine chez des malades où l'action du colibacille ait été démontrée d'une façon formelle. Le rôle de ce microbe peut être suspecté dans des observations de suppuration abdominale. Nous citerons en particulier le cas d'une femme atteinte d'un

syndrome infectieux grave avec localisation douloureuse de l'hypocondre droit, permettant de penser à une abcédation d'origine hépato-vésiculaire. Le traitement au 2.632 R. P. amena dans ce cas (observation n° 8) une sédation rapide des phénomènes d'infection,

3° *Dans les infections à bacille pyocyanique.*

Nous n'avons pu l'expérimenter. MM. Decourt, Soullard, Château rapportent (Soc. Méd. Hôp. de Paris) la guérison d'une méningite à bacille pyocyanique chez une malade de 53 ans, méningite consécutive à une intervention sous anesthésie rachidienne pour un volvulus du côlon pelvien. La malade reçut une dose totale de 202 gr. de 2.632 R. P. (10 gr. par jour) qui s'est ajoutée aux 74 gr. de thiazomide antérieurement administrés. La diurèse ne subit qu'une légère modification. Le médicament fut bien toléré.

4° *Au cours des infections à bacilles anaérobies.*

Les Américains paraissent avoir à leur actif de nombreux succès, mais leur expérience thérapeutique est longue. Nous n'avons pas eu la possibilité de recueillir des observations de cet ordre, ni de relever des publications françaises dans la littérature médicale de ces deux dernières années.

C. — Cas des germes multiples ou indéterminés.

Si certaines infections microbiennes à germes bien déterminés représentent les indications types des dérivés diaziques, ces corps peuvent obtenir de beaux succès thérapeutiques dans des cas d'infection grave due à des microbes multiples ou indéterminés. Nous avons observé plusieurs cas de cet ordre. Tel fut le cas d'une suppuration pulmonaire grave évoluant depuis deux mois, caractérisée par une expectoration abondante pluri-microbienne dont nous avons obtenu la guérison grâce à un important traitement par la sumédine. Notre cas concernant un épanchement pleural pyoïde post-traumatique (observation n° 6) avec température élevée résistant aux autres thérapeutiques représente un cas du même ordre. Il en est de même de nos observations d'infections puerpérales traitées le plus souvent par l'association pénicilline-sumédine, bien

que dans beaucoup de ces cas une origine streptococcique soit infiniment probable (1).

L'enfant, objet de notre observation n° 19, guéri par l'association pénicilline-sumédine ne fit pas la preuve bactériologique de son infection osseuse.

Plusieurs de nos échecs, tel qu'un abcès sous-phrénique (que nous ne repportons pas en détail) et une suppuration pulmonaire observée chez le malade de notre observation n° 12 font d'ailleurs partie de cette catégorie.

D. — L'association de la sulfaméthyldiazine et de la pénicilline nous retiendra un certain temps.

Cette association peut être mise en œuvre suivant des modalités différentes.

1° Souvent un traitement pénicilliné général par voie intramusculaire est associé à l'absorption per os de sulfamide dès le début de la thérapeutique. Il est alors difficile de préciser quelle est la part respective des deux produits dans l'amélioration, puis la guérison des phénomènes pathologiques. Mais la gravité de ces derniers dans la plupart de ces observations incite à tout mettre en œuvre le plus rapidement possible pour tenter d'obtenir une décision rapide. Plusieurs de nos observations répondent à cette application thérapeutique (cas n°s 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24).

2° Dans d'autres cas, le traitement par le 2.632 R. P. est associé à un traitement pénicilliné uniquement local. C'est ce qui fut mis en œuvre dans certaines observations présentées à la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

3° Dans plusieurs de nos observations (n°s 15-21) la pénicilline fut d'abord employée seule et amena au début une sédation importante des signes infectieux ; mais cette sédation ayant été incomplète ou paraissant devoir être transitoire, la sumédine fut secondairement prescrite, en général avec association avec la pénicilline, plus rarement à la place de cette dernière.

(1) *Nota :* durant la mise sous presse de cette thèse, notre collègue et ami Duverne, dermatologiste des hôpitaux de Saint-Etienne, a traité une érythrodermie par la sumédine avec un excellent résultat. Nous le remercions de pouvoir faire état de son observation.

Chez plusieurs de malades nous avons eu ainsi l'impression que la sumédine contribuait à parfaire la guérison et à juguler les phénomènes infectieux, déjà bien atténués par la pénicilline. Dans certains cas, la dose active de méthyldiazine fut minime (observation n° 20).

4° Enfin chez d'autres malades la sumédine n'ayant pas donné le résultat escompté fut remplacée rapidement par la pénicilline. Il ne s'agit pas dans ces cas de thérapeutique associée, mais d'échec de la sulfaméthyldiazine.

En réalité, l'association de ces deux puissants anti-bactériens est fort recommandable. Elle ne donne pas lieu à d'autres accidents toxiques en dehors de ceux que la méthyldiazine employée seule peut produire. D'autre part, les deux produits ne se neutralisent pas, mais semblent bien souvent renforcer leur action respective, ainsi que le prouvent plusieurs observations présentées ces derniers mois à la Société médicale des Hôpitaux de Paris. Il n'y a donc pas lieu d'opposer les deux thérapeutiques, mais de les coordonner vers un but commun. Cette association ne donne d'ailleurs pas que des succès. Nous observons actuellement un malade porteur depuis plusieurs années d'une vieille oto-mastoïdite ayant donné lieu ces dernières semaines à l'apparition d'une température élevée et oscillante. Les injections de pénicilline (80.000 U. puis 160.000 U. par jour), après avoir eu une influence sur les courbe thermique, n'empêchèrent pas la reprise des phénomènes infectieux. Malgré un traitement pénicilliné prolongé, associé à un traitement intense par la sumédine, la maladie a continué à évoluer et nous avons vu apparaître successivement en plein traitement un abcès du poumon, puis les signes d'un abcès cérébral qui l'entraîna vers une issue fatale. Cette observation vient confirmer à nouveau l'intérêt d'un traitement précoce, la proportion d'échecs étant plus élevée dans le cas d'infections évoluant depuis longtemps.

CHAPITRE VI

POSOLOGIE — INCIDENTS ET ACCIDENTS

1. — Posologie.

La sulfaméthyldiazine est très bien tolérée dans l'ensemble par l'organisme, ce qui rend possible très souvent l'emploi des doses massives et prolongées. C'est ainsi que la méningite à pneumocoques rapportée par De Gennes (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 19 janvier 1945) exigea pour guérir des quantités considérables de produit : 544 gr. en deux mois, permettant d'obtenir un taux élevé et prolongé dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Cet exemple démontre la remarquable tolérance de l'organisme. Cependant la sulfaméthylpyrimidine doit être utilisée à bon escient en fonction de la gravité de l'infection, selon deux modalités bien distinctes. Il serait en effet inutile et parfois dangereux d'employer des doses massives sans indication bien définie.

a) Dans les cas ordinaires, où l'on veut profiter de la puissance d'action de la méthyldiazine et en même temps de sa bonne tolérance (pneumonies, infections diverses : staphylococcies, streptococcies, sans signes de gravité extrême), on peut se contenter de petites doses, puisque celles-ci déterminent une sulfamidémie importante et qu'elles suffisent au succès thérapeutique. On donnera par exemple des doses quotidiennes de 5 gr. environ, réparties en trois ou quatre prises dans la journée. Il semble en effet que le phénomène du « creux de la nuit », pendant lequel le taux de la sulfamidémie diminue, soit moins à craindre avec le 2.632 R. P. qu'avec les autres sulfamides.

Avec cette posologie relativement faible, on jugulera facilement et sans incidents les affections qui sont habituellement sensibles à la sulfamidothérapie.

Personnellement, nous n'avons pas d'expérience importante dans de telles affections. En effet, étant donné les quantités relativement minimes de sumédine à notre disposition, et l'efficacité dans ces cas des autres sulfamides, nous avons réservé presque uniquement la sumédine aux infections très graves d'emblée.

2° Dans les infections très graves et, en particulier, dans les grandes septicémies et certaines méningites qui n'étaient pas toujours influencé d'une façon suffisante par les autres médicaments sulfamidés, on peut alors adopter une autre ligne de conduite et profiter des qualités du 2.632 R. P. pour essayer d'obtenir d'heureux résultats. L'association de lugol peut ici, comme pour les autres sulfamides, être employée pour mordancer une action insuffisante de la méthyldiazine. On administre alors, sous une surveillance médicale constante, des doses importantes de médicament : 15 gr. et plus par jour chez un adulte. Pratiquement, nous faisons prendre les comprimés par doses fractionnées : 3 par 3 ou 4 par 4, de façon à ne pas déranger continuellement le malade. La dose que nous avons employée dans la grande majorité de nos observations est de 30 comprimés (15 gr.) par jour. En général, nous arrêtons le traitement dans la nuit, mais une administration nocturne est à prévoir dans certains cas très graves. Ces doses sont en général bien tolérées par les voies digestives, mais il faut surveiller attentivement la diurèse. Sa diminution nette constitue un cri d'alarme, de même que l'examen du culot urinaire permettant de dépister une hématurie naissante. Avec ces doses, la sulfamidémie atteint des chiffres qui n'avaient jamais été obtenus jusqu'ici et l'on peut espérer triompher des cas qui auraient résisté à d'autres thérapeutiques.

Pratiquement, deux moyens sont à employer préventivement pour obtenir une bonne tolérance, surtout en cas de fortes doses et éviter des accidents plus sérieux.

a) L'absorption de boissons abondantes et surtout d'eau bicarbonatée, telle que l'eau de Vichy. Personnellement, nous avons remarqué une bien meilleure tolérance digestive grâce à

cette précaution qui doit intervenir par ailleurs pour éviter les complications urinaires.

b) L'administration simultanée systématique de vitamine P. P. nous semble utile. Personnellement, nous faisons toujours prendre un comprimé de nicobion à chaque prise de sumédine.

La posologie doit évidemment être réglée pour chaque malade selon l'allure de l'infection et selon l'âge.

Chez l'enfant et dans les cas ordinaires on pourra prendre comme base les posologies suivantes :

Nourrissons : 1 gr. par jour.
1 à 2 ans : 1 gr. à 1 gr. 50.
5 ans : 2 gr. à 3 gr.
10 ans : 3 gr. à 4 gr.

Dans les cas graves on peut dépasesr 0.30 par kg de poids. C'est ainsi que MM. Martin, Sureau, Bourcart et Babouot ont donné 12 gr. par jour à une fillette de 5 ans. Personnellement, nous avons prescrit 12 gr. par jour chez une fillette de 12 ans (observation no 18), 15 gr. par jour chez une autre de 5 ans (observation n° 16), ceci sans aucun incident. Nous avons eu l'impression (mais ceci n'est pas une opinion définitive, étant donné le petit nombre d'enfants que nous avons traités par la sumédine) que les enfants toléraient relativement mieux ce corps que les adultes, tout au moins au point de vue digestif. Un petit garçon de 2 ans à qui nous avons donné 6 gr. de sumédine par jour pendant 7 jours n'a pas présenté le moindre signe d'intolérance (observation n° 13).

En principe, la sulfamidothérapie par le 2.632 R. P. ne doit pas être appliquée plus de huit à dix jours. Après un intervalle libre on peut reprendre la cure. Si l'on doit absolument poursuivre le traitement, on ne le fera que sous stricte surveillance médicale (urinaire et hématologique), en suspendant l'administration dès l'apparition de symptômes anormaux. Personnellement, nous n'avons pas eu l'occasion de dépasser beaucoup huit à dix jours d'application thérapeutique. Diverses observations font état de doses infiniment plus prolongées, sans aucun incident notable. C'est ainsi que la méningite de MM. De Gennes, Mahoudeau et Basset a eu sans aucune intolérance, un traitement ayant duré deux mois. Celui de Decour, Soullard et Château a reçu pendant plus d'un mois un traitement par le

2.632 R. P. avec cependant de courtes interruptions. Enfin, les essais de traitement de l'endocardite infectieuse par les diazines, essais d'ailleurs peu probants, ont donné lieu, en particulier par les Américains, à l'emploi de doses énormes et très prolongées.

La forme injectable est utilisé lorsqu'il faut agir très vite ou lorsqu'il est impossible de prolonger le traitement par la voie buccale du fait d'intolérance digestive. On l'administrera par voie intra-musculaire profonde, ou endo-veineuse en injections lentes ou après dilution dans l'eau distillée.

Les instillations intra-veineuses continues ont été employées en Amérique dans le traitement de l'endocardite infectieuse. Par voie intra-musculaire on injectera 4 à 6 gr. par jour, soit 4 à 6 ampoules en 4 ou 6 injections. En réalité, la dose employée de solution sodique injectable dépendra pour une grande part de la quantité de sulfaméthylpyrimidine ingérée par la bouche durant la même période. La solumédine représente donc un adjuvant dont les indications viennent surtout de l'impossibilité de l'absorption digestive de la sumédine. La voie intra-veineuse que nous n'avons pas employée personnellement nous semble présenter son principal intérêt dans les cas d'infection suraiguë ou de septicémie à un stade très avancé où il y a intérêt à frapper fort dans le moindre délai possible.

La voie intra-rachidienne est à proscrire formellement en raison de l'alcalinité du produit. Les expérimentateurs ayant utilisé le 2.632 R. P. et sa forme en solution sodique, instruits par les désastres obtenus à la suite d'injections intra-rachidiennes de solu-dagénan (produit également en solution sodique), se sont bien gardés de pratiquer de telles injections avec la solumédine. Des paraplégies flasques, totales et définitives seraient à prévoir comme sanction immédiate d'un pareil essai thérapeutique. En cas de méningite grave, l'association de solu-septoplix intra-rachidien et de sumédine ou solumédine par voie buccale ou intra-musculaire ou endo-veineuse peut être employée, ainsi que cela a été fait dans plusieurs cas (MM. Martin, Sureau, Bourcart et Babouot, MM. Lœper, Varay et Cottet).

Comme conclusion de notre expérience posologique, nous estimons que :

a) Le traitement par la méthyldiazine doit commencer le plus près possible du début de l'infection en cause ; plus la maladie est récente, plus grandes seront les chances d'un succès thérapeutique.

b) Dans les cas graves, il y a lieu d'employer d'emblée des doses fortes, les doses « homéopathiques » pouvant produire une véritable « mithridatisation » du microbe.

c) Ces doses seront prolongées longtemps s'il y a lieu, sous surveillance médicale attentive pour éviter les accidents que nous allons maintenant étudier. Comme pour les autres sulfamides, comme pour la pénicilline, il faut frapper vite, fort, et d'une façon suffisamment prolongée.

2. — Incidents et accidents.

Malgré la bonne tolérance de la sulfaméthyldiazine par l'organisme, divers accidents sont à craindre. La fréquence de ces accidents risque d'augmenter en raison proportionnelle du nombre de malades traités, surtout lorsque le médicament, sortant du cadre expérimental et hospitalier, sera mis dans le commerce pharmaceutique courant.

Les accidents rapportés sont d'ordre varié et identiques à ceux observés avec les autres sulfamidés.

a) Les TROUBLES DIGESTIFS consistant en nausées et en vomissementssements sont de loin les plus fréquents, mais également les moins graves. Dans leur forme majeure, vomissements répétés et intolérance digestive absolue, ils compromettent l'action thérapeutique en empêchant l'administration du médicament par voie buccale. La prescription d'injections intra-musculaires (Solumédine) peut pallier à cet inconvénient chez la plupart des sujets. Nous avons cependant observé personnellement, un cas d'intolérance absolue aux sulfamides, sous toutes leurs formes. Les injections de solumédine déclenchèrent chez cette malade des vomissements incoercibles. Plusieurs de nos malades ont présenté des troubles gastriques en général plus atténués et ne s'opposant pas à la thérapeutique. Il en est de même dans les observations d'autres cliniciens. L'absorption

abondante d'eau bicarbonatée et vitamine P. P. (nicobion), l'immobilité maximum du malade nous semblent la meilleure prophylaxie.

b) L'apparition D'ÉRYTHÈMES variés est possible, érythèmes polymorphes ou scarlatiniformes pouvant simuler une affection autonome et dérouter le diagnostic (accident classique de la sulfamidothérapie intensive). La méthyldiazine n'échappe certainement pas à la règle, et les auteurs américains les premiers ont signalé de tels incidents dès 1941. C'est ainsi que MM. Varay, Nitti et Cottet rapporent un cas d'érythème noueux. Personnellement nous signalerons un érythème (observaion N° 1) en fin de traitement d'une staphylococcie grave post-anthracoïde avec importantes éruptions cutanées. L'éruption d'origine infectieuse ayant diminué rapidement sous l'influence du 2.632 R. P. fut suivie quelques jours plus tard d'une recrudescence passagère de l'érythème pour lequel la question de l'origine médicamenteuse peut être posée. Notre malade n° 6 présenta également une éruption urticarienne d'origine médicamenteuse. La production d'un érythème tout en ne forçant pas d'une façon absolue d'arrêter la thérapeutique incite cependant à être prudent à surveiller attentivement l'apparition d'autres accidents possibles, à diminuer ou même suspendre complètement la thérapeutique.

La cyanose sulfamidique signalée chez la malade de MM. Martin et Reboul est à rapprocher des accidents cutanés. Nous n'en avons personnellement pas observé.

c) Les ACCIDENTS SANGUINS sont rares. Nos recherches bibliographiques ne nous ont pas permis de relever plusieurs cas d'hémopathie clinique consécutifs à cette thérapeutique. Nous citerons cependant le cas de MM. Mouquin, Macrez et Alison qui, au cours d'un traitement intensif et prolongé d'une septicémie à streptocoque viridans chez une mitrale, virent apparaître un syndrome consistant en une angine rouge accompagnée de stomatite et d'adénopathies sous-maxillaires. L'hémogramme, en révélant une agranulocytose, signa l'origine de ce syndrome qui disparut en quelques jours avec la suppression du 2.632 R. P. et un traitement approprié.

Des modifications importantes bien que latentes de la formule sanguine ne sont par contre pas exceptionnelles.

Tel est le cas de l'observation de MM. Michon, Rousseau et Vérain Soc. Méd. Hôp. de Paris, 1944), au cours de laquelle le nombre des leucocytes était tombé à 3.600 avec 52 % de polynucléaires. Personnellement, nous avons remarqué cette anomalie chez plusieurs de nos malades. C'est ainsi que la malade atteinte de septicémie à streptocoques hémolytiques (observation n° 2) eut ses globules rouges tombant de 2.200.000 à 1.800.000 et ses globules blancs de 10.800 à 4.720 au cours du traitement par la sumédine, concurremment le taux des polynucléaires neutrophiles s'abaissait à 46 %. Une constatation semblable fut faite dans quelques-unes de nos autres observations (cas n°s 3, 5, 21). Chez notre malade n° 17, si le nombre total des leucocytes ne fut pas très diminué, le taux des polynucléaires neutrophiles était de 39 % en fin de traitement.

La conséquence pratique de ces modifications est la nécessité de pratiquer systématiquement un contrôle hématologique sévère au cours de l'emploi prolongé des sulfadiazines. L'hépatothérapie, les nucléides, parfois une transfusion, seront à employer essentiellement en cas de besoin. D'ailleurs beaucoup de malades ne présentent aucune altération sanguine.

d) Les LÉSIONS RÉNALES représentent certainement la complication la plus importante du traitement par la sumédine. Elles sont relativement peu fréquentes et en général bénignes, mais parfois sont graves. (Elles ont été étudiées spécialement dans la thèse parisienne d'Oger.) Comme pour les autres sulfamides, il semble que leur origine relève de la production d'une véritable lithiase sulfamidée se déposant au niveau des canalicules rénaux et réalisant leur obstruction par une véritable bouillie. Des cristaux sulfamidés sont alors retrouvés dans le culot urinaire. Les accidents observés sont d'ordres divers : accidents mineurs ou d'alarme, accidents majeurs nécessitant un traitement approprié.

1° *Accidents mineurs ou d'alarme.*

Le plus fréquent est la diminution de la diurèse aboutissant à une oligurie plus ou moins marquée. Personnellement, comme nous mesurons systématiquement chaque jour la quantité d'urines émises par nos malades, nous l'avons souvent observée. Cette diminution fut le plus souvent légère, incitant à

la prudence mais ne nécessitant pas absolument l'arrêt de la thérapeutique. Plus rarement l'oligurie fut très nette (chez une de nos typhiques par exemple, après essai infructueux de 2.632 R. P.). La menace de cette oligurie rend absolument indispensable la mesure quotidienne de la diurèse.

— Plus rarement des modifications discrètes de la cytologie urinaire (cylindres et surtout hématuries microscopiques) sont signalées. Leur constatation faisant redouter l'apparition des accidents majeurs doit inciter à une prudence extrême. La possibilité d'une hyperazotémie y incite encore davantage (cas de Lœper, Varay et Cottet).

Dans quelques cas, des malades ont présenté des douleurs lombaires et vésicales dont la signification est du même ordre.

2° *Accidents majeurs.*

Ils revêtent deux aspects principaux :

— L'hématurie macroscopique est signalée dans plusieurs observations. Elle commande l'arrêt immédiat de la thérapeutique. Personnellement, nous ne l'avons vu survenir qu'une seule fois, accompagnée de cylindres granuleux, au cours d'une typhoïde (observation n° 6 de l'article du *Lyon Médical*). L'arrêt de la thérapeutique, d'ailleurs inopérante, fut suivi rapidement de la disparition de l'hématurie. Les observations de MM. De Gennes, Mahoudeau, Laroche et Courjaret, MM. Lœper, Varay et Cottet contiennent des exemples typiques de cette complication.

— L'anurie est certainement la complication urinaire la plus grave, pouvant entraîner la mort comme dans un cas récent de M. De Gennes. En général, l'anurie cède au traitement (qui est celui employé dans les complications du même ordre liées aux autres sulfamides) : hydratation, sérum glucosé intra-veineux, novocaïne intra-veineuse, au besoin infiltrations lombaires, cathétérisme urétéral, décapsulation rénale ou néphrostomie, dans les cas désespérés. Personnellement, nous n'avons pas observé d'anurie au cours de nos observations.

— En conclusion, la meilleure prophylaxie des accidents rénaux graves est représentée par l'absorption de boissons abondantes, alcalines (boissons bicarbonatées), par la surveillance

attentive et constante du malade et le dépistage des petits signes d'alarme.

e) Les ACCIDENTS NERVEUX sont rarement observés et nous n'en avons pas trouvé d'exemples, à l'exception de quelques cas de céphalées, dans la littérature médicale française. Par contre, l'Américain Flippin a noté quatre cas de psychose médicamenteuse. Trois de nos malades ont présenté des accidents de cet ordre. C'est ainsi qu'une femme atteinte d'infection post partum avec phlébite (observation n° 20) traitée par pénicilline-sumédine présenta des phénomènes lipothymiques de collapsus à la suite de l'absorption associée d'une dose minime de sumédine, suivie d'ailleurs de l'apyrexie définitive. Voici un autre cas de cet ordre : une femme de 32 ans atteinte d'endocardite infectieuse d'Osler est traitée avec des doses massives de pénicilline (480.000 unités par jour). Ce traitement amène une régularisation de la température à la normale et la disparition de douleurs et d'éruptions oslériennes. Au bout de dix-huit jours, dans le but de tout mettre en œuvre pour la guérison, on associe un traitement sumédinien (15 gr. de sumédine per os et 5 gr. de solumédine en deux injections intra-veineuses chaque jour). Dès le deuxième jour : obnubilation, troubles nets de la parole, la malade ayant de la peine à s'exprimer. Les troubles se dissipent complètement en quarante-huit heures à la suite de l'arrêt de la sumédine.

Chez notre dernier malade, nous avons vu apparaître un délire tranquille terminé par la mort. L'origine médicamenteuse en est fort possible bien que les multiples affections dont le sujet était porteur incitent à ne pas poser cette affirmation d'une manière absolue. Voici un court résumé de cette observation :

« Homme de 67 ans porteur d'un cancer du rectum inopérable ; établissement d'un anus iliaque définitif. Quelques semaines plus tard apparition d'un syndrome infectieux grave à marche rapide. Hémoculture positive pour le staphylocoque doré. On institue immédiatement un traitement avec 15 gr. de sumédine per os par jour. En trois jours la température, qui était entre 39°5 et 40° avant le début du traitement, tombe à la normale. On continue la thérapeutique à la même dose pendant quarante-huit heures. Apparition d'un délire tranquille avec tor-

peur progressive que s'accentue, malgré l'arrêt de la thérapeutique. La température remonte autour de 38°5, mort trois jours plus tard. »

f) Poussée thermique.

Nous rapprocherons enfin des accidents nerveux un incident que nous avons observé dans de nombreux cas, en particulier pour ceux où un net succès thérapeutique fut obtenu. Chez ces malades, sous l'influence de la sumédine l'état général s'améliora rapidement, les signes infectieux s'amendèrent en même temps ; la température descendit progressivement à la normale pour osciller quelques jours au voisinage de 37°. Puis, sans cause apparente, alors que l'état général demeurait bon, que les signes d'infection générale ne réapparaissaient pas, nous vîmes remonter la température plus ou moins rapidement jusqu'à 39°. Au cours de notre première observation, sur les conseils du Docteur Duverne, dermatologiste des hôpitaux de Saint-Etienne, qui avait observé un fait semblable au cours de traitement par la fontamide, nous avons arrêté l'administration de sumédine : la température redescendit en quarante-huit heures à la normale pour s'y maintenir définitivement. La même conduite tenue au cours d'une élévation semblable dans des observations ultérieures nous donna toujours le même résultat, que la sumédine ait été employée seule ou en association avec la pénicilline. Nous renvoyons à la lecture de ces observations et au tracé de leur courbe thermique qui montrent mieux qu'une longue description l'aspect de ces incidents. La chute rapide de la température à la suite de l'arrêt de la sumédine, l'apyrexie définitive consécutive, la disparition totale des signes infectieux, établissent d'une façon certaine l'origine sulfamidique de la température secondaire, dont la terminaison favorable fut constante. Plusieurs de nos observations où la sumédine employée seule amena la guérison de l'infection présentèrent ce phénomène (cas n°s 1, 2, 3 4). Il en fut de même dans certains cas d'association avec la pénicilline (observation n°s 15, 21).

Nous n'avons pas retrouvé cette anomalie signalée au cours des dernières observations françaises que nous avons pu consulter. C'est ainsi que la courbe de l'observation de MM. De-

court, Soullard et Château (guérison d'une méningite à bacille pyocyanique) ne présente rien d'analogue. Par contre, Billings et Wood, Tredway, signalent quelques cas de fièvres médicamenteuses.

Quel est le mécanisme de cette pyrexie médicamenteuse ? Nous pensons que la sulfaméthyldiazine à fortes doses présente une action toxique sur les centres régulateurs thermiques sous-thalamiques. Pratiquement, une élévation thermique tardive survenant après plusieurs jours de thérapeutique doit inciter à arrêter complètement la médication, quitte à la reprendre rapidement si d'autres symptômes viennent prouver le réveil de l'infection causale.

En conclusion : l'apparition d'accidents pouvant être graves au cours de la thérapeutique par les dérivés diaziniques, incite à une surveillance médicale attentive. A notre avis, il y aurait intérêt à ce que les fortes doses ne soient employées qu'en milieu hospitalier. L'interdiction de la vente de ce corps sans ordonnance sera à mettre en vigueur comme cela devrait être pour les autres dérivés sulfamidés.

CONCLUSIONS

La sulfaméthyldiazine semble avoir fait dès maintenant ses preuves d'efficacité et répondre à toutes les indications principales de la sulfamidothérapie.

1° Elle permet d'obtenir des résultats heureux, là où d'autres sulfamides ont ou auraient échoué.

2° Sa faible toxicité et sa grande tolérance pour l'organisme permettent d'atteindre des doses journalières considérables ; on obtient dans le sang et les humeurs une concentration très élevée jamais obtenue jusqu'alors.

3° Son élimination lente, du fait de son faible degré d'acétylation sanguine et de la grande solubilité du produit acétylé urinaire, permet de maintenir plus longtemps une sulfamidémie élevée.

4° Les principales infections sensibles à la sulfaméthyldiazine sont celles dues aux « coccis » pathogènes, habituellement rencontrés : streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, méningocoque et gonocoque. L'action du médicament dans des infections produites par des bacilles est moins connue et demande des recherches plus poussées. Son action nous a semblé nulle sur les germes du groupe typhique.

5° Son association avec la pénicilline nous a paru souvent des plus profitables. Les deux agents thérapeutiques se complètent ou se renforcent l'un l'autre dans de nombreux cas.

La méthyldiazine semble activer le rôle de la pénicilline par une action directe sur les germes ayant échappés à la pénicilline, ou par une action indirecte en renforçant son pouvoir antibactérien.

6° Les accidents majeurs (hématurie, anurie, etc.), sont rares et semblables à ceux produits par les autres sulfamides. Mais il est de toute nécessité de surveiller attentivement la diurèse, de pratiquer des examens urinaires et hématologiques fréquents, quand on atteint de fortes doses. La possibilité d'accidents nerveux se manifestant sous forme de collapsus est à signaler.

Les accidents mineurs sont plus fréquents. Ils consistent surtout en troubles digestifs (nausées, vomissements), diminution de la diurèse, éruptions cutanées, enfin fréquemment en une poussée thermique passagère, isolée, indépendante de l'infection et disparaissant avec l'arrêt de la médication. Ces accidents sont minimes devant les quantités importantes administrées et leur danger paraît nul si on le compare à celui des maladies que l'on veut guérir.

7° Comme tous les procédés thérapeutiques, l'emploi de la sulfaméthylpyrimidine peut donner lieu à des échecs. L'application tardive ou trop timide de la médication, son usage insuffisamment prolongé, augmentent la proportion de ces derniers. Il convient de frapper vite, fort et aussi longtemps qu'il le faudra afin d'augmenter les chances de succès.

Vu et approuvé,
Le Doyen,
L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer,
Le Président de la Thèse,
MATTÉI

Vu et permis d'imprimer,
Aix, le 19 Novembre 1945
Le Recteur,

BIBLIOGRAPHIE

NOTA. — *Notre bibliographie est certainement très incomplète, en particulier au point de vue des travaux anglo-saxons dont nous ne citons qu'une très faible partie. Il est certain d'autre part que d'autres observations françaises ont dû être publiées dans diverses sociétés médicales au cours des années* 1944 *et* 1945.

AUBIN, CLER et SUREAU. — Méningite otogène guérie par la méthyldiazine. Avantages de ce traitement. *Soc. Laryng. des Hôp. de Paris*, S. 18 décembre 1944, in *Presse Méd.*, n° 11, 18 mars 1945, page 139.

ALBAUX-FERNET. — A propos des nouveaux sulfamides. *Journ. des Praticiens*, n° 5, 20 novembre 1945, page 37.

BLECHMANN et F. CAZES. — Traitement d'une méningite à méningocoques chez un nourrisson de 13 mois par l'association solufontamide I. M. et 2.632 R. P. per os. *Revue Méd. Franç.*, n° 4, avril 1945, page 62.

BILLINGS et WOOD. — *Bul. Johns Hopkins Hosp.*, 69, 1941, page 314.

CELLICE J. — Question clinique d'actualité concernant les sulfamides. *Soc. Pathol. Comp.*, S. 12 octobre 1943, in *Presse Méd.*, n° 43, 1943, page 637.

DENIGES. — Recherches analytiques sur deux nouveaux sulfamides : le fontamide et la sumédine. *Bull. Trav. Soc. de Pharmacie Bordeaux*, fasc. III, 1944.

DECOURT J., SOULLARD J. et CHATEAU. — Méningite à bacilles pyocyaniques. Traitement par la méthyldiazine. Guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 11 janvier 1945, in *Presse Méd.*, n° 4, 27 janvier 1945, page 44.

DE GENNES, MAHOUDEAU, CHARTRAIN et BASSET. — Méningite à pneumocoques traités par la méthyldiazine. Rechute et guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 19 janvier 1945, in *Bull.*, n°s 1, 2, 3, 4, 1945.

DE GENNES, MAHOUDEAU, LAROCHE Cl. et COURJARET. — Méningite cérébrospinale traitée par la méthyldiazine. Hématurie. Guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 janvier 1945, in *Bull.*, n°s 1, 2, 3, 4, 1945, page 27, et in *Presse Méd.*, n° 5, 3 février 1945, page 61.

De Gennes et Mahoudeau. — A propos du traitement des affections staphylococciques par la pénicilline. Administration simultanée de pénicilline et méthyldiazine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1er décembre 1944, in *Presse Méd.*, n° 21, 16 décembre 1944, page 318.

Donzelot, Bardin, Sénégal et Durupt. — Septicémie à staphylocoques traitée et guérie par la pénicilline. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 2 novembre 1945, in *Presse Méd.*, n° 7, 17 novembre 1945, page 85.

Dowling, Hartmann, Sugar et Feldman. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 117, 1941, page 824.

Durel et Mlle Allinne. — Circulation dans l'organisme des diazines, nouvelles séries des sulfamides. *Soc. Derm., Syphil.*, S. 3 mars 1944, in *Bull.*, n° 2, 1944, page 86.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale. — Action des sulfamides.

Feinstone, Williams, Wolff, Huntington, Crossley. — *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 67, 1940, page 427.

Finland, Strauss, Peterson. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 116, 14 juin 1940, page 2.641.

Guichard, Gallavardin et Pellerat J. — Méningo-encéphalite streptococcique traitée par le 2.632 R. P. *Lyon Méd.*, n° 42, 15 octobre 1944, page 316.

Gaté, Cuilleret et Pellerat. — Deux cas d'érysipèle à staphylocoques. *Soc. Dedm. Syphil.*, S. 14 décembre 1944, in *Annales Derm. Syphil.*, nos 11-12, 11 décembre 1944, page 338.

Galy, Max. — Thèse Paris 1945. La sulfamidothérapie par les diazines ; expérimentation plus particulière de la sulfaméthyldiazine ou 2.632 R. P.

Goodhill. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1944, 6, V, 125, I.

Harvier, Antonelli et Albahary. — Staphylococcie maligne de la face guérie par traitement combiné pénicilline-sulfamide. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, octobre 1944.

Jeune, Pellerat, Mme Holzappel et Mlle Murat. — La circulation des sulfamides chez l'enfant de 2 à 10 ans. *Journ. Méd. de Lyon*, 5 novembre 1944, n° 596, page 755, 58.

Long, Bliss et Ott. — *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 69, 1941, page 297.

Levaditi, Mentzer, Boury. — Action thérapeutique expérimentale du 2P aminophényl-sulfamido-diméthyl 4-6 pyrimidine dans la *Soc. Biol.*, S. 14 octobre 1944, in C. R., nos 19-20, octobre 1944, page 768.

Levaditi. — *Presse Méd.*, n° 6, 1945.

Liège et Le Loch. — Septicémie à staphylocoques dorés. Méningite. Sulfamidothérapie. Guérison. *Soc. Pédiâtrie*, Paris, S. 21 novembre 1-944, in *Arch. Fr. Pédiâtrie*, n° 4, 1944-45, page 165.

Liège. — Les méningites à pneumocoques de l'enfant et leur traitement actuel. *Concours Médical*, n°s 51-53, 31 décembre 1944, pages 599-601.

Lœper, Nitti, Cottet et Varay. — Etude thérapeutique de la sulfadiazine. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 décembre 1944.

Martin R., Sureau B., Bourcart et Babôuot. — Guérison d'une méningite à pneumocoques par la sulfapyrimidine après échec des traitements sulfamidés classiques. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 22 octobre 1943, in *Presse Méd.*, n° 41, 6 novembre 1943, p. 608.

Martin R., Sureau B. et Vittoz A. — Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistants traité par la pénicilline. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 17 mars 1944, in *Bull.*, n° 11, 1944, page 117.

Martin R., Sureau B. et Vittoz. — Anthrax de la lèvre supérieure avec traînée lymphangitique indurée de la joue traitée et guérie par la pénicilline. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 mai 1944, in *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, n°s 15-18, 1944, page 231.

Martin et Reboule. — Staphylococcie de la face à point de départ nasal traitée et guérie par des injections locales de pénicilline associées au traitement sulfamidé. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6. 26 mai 1944, in *Bull. Mém.*, n°s 15-18, 1944.

Martin R., Aubin, Klein M., Fouquet et Sureau. — Rhinorrhée cérébro-spinale congénitale chez une enfant ayant présenté deux méningites à pneumocoques. Intervention chirurgicale. Guérison. *Soc. Pér.*, 20 juin 1944, in *Presse Méd.*, n° 20, 9 décembre 1944, p. 307.

Michon, Rousseau et Vérain. — Méningite prolongée à pneumocoques. Sulfamidothérapie intensive par le 2.632 R. P. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1944, page 222.

Mouquin M., Macrez et Alison F. — Septicémie à streptocoques viridans grave et prolongée chez une cardiaque. Traitement prolongé (2.090 R. P. et 2.632 R. P.) compliqué d'agranulocytose. Guérison. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, S. 30 juin 1944, in *Presse Méd.*, n° 14, 22 juillet 1944, p. 216.

Muller B., Mounier et Bois. — Quelques cas d'infections graves traités par le 2.632 R. P. *Soc. des Sc. Méd. de St-Etienne*, mai 1945, et *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, S. 29 mai 1945. Paraîtra prochainement dans le *Lyon Médical*.

Nitti, F. Cosar, C. Boyer. — Activité anti-microbienne des sulfamides. *Annal. I. P.*, n°s 3-4, mars-avril 1945, 142-146.

Oger. — Thèse Paris, 1945. Les accidents urinaires au cours du traitement par la sulfaméthyldiazine.

PLUMMER et ENSWORTH. — *Préc. Soc. Biol. Méd.*, 45, 1940, page 734.
SPÉCIA. — Notes pour l'expérimentation clinique de l'anti-bactérien 2.632 R. P.
TREWETT, NELSON et LONG. — *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 69, 1941, page 303.
VARAY, NITTI et COTTET. — Les sulfadiazines en thérapeutique. *La Sem. des Hôp.*, octobre 1945, page 1.048.

Imp. BOSC Frères et L. RIOU, Lyon. - 31.2186